

臨床応用を目指した
聴覚時間分解能測定法の研究

平成31年3月

和歌山大学大学院システム工学研究科

森本隆司

Estimation methods of auditory temporal resolution for clinical application

March 2019

Graduate School of Systems Engineering

Wakayama University

Takashi Morimoto

概要

本論文は、時間分解能に関わる指標を臨床現場や補聴器フィッティング現場で利用可能にすることを目的に、時間分解能指標の一つである時間変調伝達関数（temporal modulation transfer function, TMTF）の簡易測定法と、その時間分解能の低下を生じさせる部位の一つである内有毛細胞のシナプスの機能を測定できる聴性脳幹反応（auditory brainstem response, ABR）の wave-I の反応を強調できる刺激音について論じたものである。聴覚に備わる時間分解能は、主に内有毛細胞のシナプス以降の障害によって起こる。この時間分解能は、Zeng らや岡本らにより、音声知覚と関係があるとも報告されており、難聴を理解する上で重要な指標である。この時間分解能を理解するためには、どのような能力が低下しているか（能力測定）、どの部位が損傷を受けているか（機能測定）、の両方から理解することが重要である。

本研究では、まず、時間分解能を臨床現場で測定するために TMTF の測定法について検討を行った。時間分解能が低下している難聴者の TMTF は健聴者に比べて低下するという報告がされているが、この指標を得るためには測定時間を要する。しかし、臨床現場や補聴器フィッティング現場では、様々な聴覚指標を基に治療やフィッティングが行われるため、各指標においては短時間で測定できる必要がある。そこで、本研究では、短時間で TMTF を測定できる簡易測定法を提案した。提案した簡易測定法の妥当性を評価するために、健聴者および難聴者に対して従来法、簡易法の 2 種類の方法で TMTF を測定し、比較した。結果、提案した簡易測定法の結果は妥当であることを示し、従来法に比べて 1/3 程度の時間で測定できることを示した。

次に、臨床現場で内有毛細胞のシナプス障害を評価する方法について検討を行った。シナプス障害は蝸電図や ABR の wave-I を用いることで評価できる。しかし、蝸電図は侵襲性があり、ABR の wave-I の反応は小さいため、どちらも容易に測定はできない。侵襲性を解消することは困難なため、本研究では、チャープ信号を刺激音とすることで ABR の wave-I の反応を大きくすることを試みた。Dau らや Fobel ら、Elberling らは、蝸牛遅延を補償するチャープ信号を刺激とすることで、従来のクリックを用いた ABR の wave-V よりも大きく測定できることを報告している。そこで、wave-I を強調できる刺激音を調査するために、様々な遅延特性を持つチャープ信号で誘発される ABR を測定し、比較した。結果、wave-I と wave-V では強調できる刺激音が異なり、wave-V を強調できる刺激音よりも遅延補正量が小さいチャープ信号によって誘発される ABR を測定することで、wave-I が強調できることを明らかにした。

Abstract

Reduced auditory temporal resolution is primarily caused by dysfunction of the synapse of inner hair cells and/or postsynaptic activities. Zeng *et al.* noted that it is difficult for listeners with reduced temporal resolution to understand speech because speech recognition depends on the ability to detect temporal cues. Therefore, temporal resolution is an important index for the understanding of hearing loss. It is important to understand both ability and function in order to understand this "temporal resolution."

First, in this thesis, we discuss the measurement of the temporal resolution ability. The temporal modulation transfer function (TMTF) has been used to characterize the temporal resolution of the auditory system. Zeng *et al.* reported that subjects with reduced temporal resolution ability have poor TMTF. It is, however, time-consuming to measure TMTF. Therefore, this measurement should be shortened for clinical applications because other auditory indices also must be measured. In this study, a new, simple method for TMTF measurement is proposed to reduce the measurement time; TMTF obtained by the proposed method were compared with those obtained by the conventional method to evaluate their precision and effectiveness. The results showed that the measurement time of the simplified method is approximately one-third that of the conventional method; and the estimated values were in good agreement.

Next, we investigated dysfunction of the synapses of inner hair cells. The synapse dysfunction is evaluated by electrocochleogram or wave-I of auditory brainstem response (ABR). However, it is not easy to obtain electrocochleogram data because it is measured by an invasive method. As a result, it is preferable to evaluate synapse dysfunction by using wave-I of ABR. However, the amplitude of wave-I is much smaller than that of wave-V; thus, wave-I is often difficult to identify, and it is necessary to develop an enhancement method. Dau *et al.*, Fobel *et al.*, and Elberling *et al.* reported that the amplitude of wave-V is successfully increased when using a rising frequency chirp, rather than the click signal. The chirp was designed to compensate for cochlear delay in an attempt to maximize neural synchrony. In this study, ABRs were measured by using several chirp signals to find the chirp signal to enhance wave-I. This measurement showed that the group delay of the most effective chirp signal to enhance wave-I was shorter than that required to enhance wave-V.

目 次

第 1 章	序論	1
1.1	背景	1
1.1.1	難聴診療	1
1.1.2	難聴の状態とその補償	4
1.1.3	隠れた難聴	6
1.1.4	本研究の位置付け	7
1.2	難聴	8
1.2.1	伝音性難聴	8
1.2.2	感音性難聴	8
1.3	中耳，内耳および蝸牛神経の機能を評価する測定	10
1.4	聴覚に備わる能力の測定および補聴器による補償方法	13
1.4.1	聴覚閾値	13
1.4.2	リクルートメント現象	13
1.4.3	周波数選択性	14
1.4.4	時間分解能	14
1.5	本研究の社会における貢献	15
1.6	本論文の構成	17
第 2 章	時間変調伝達関数の簡易測定法	19
2.1	はじめに	19
2.2	時間分解能の指標としての TMTF とその研究背景	20
2.3	従来の測定法の問題点	20
2.4	本研究による TMTF 測定法	22
2.4.1	2 測定点で TMTF を推定することの問題点	22
2.4.2	問題の解決策	23
2.5	実験	24

2.5.1	被験者	26
2.5.2	刺激音および測定装置	26
2.5.3	手順	26
2.5.4	測定条件	28
2.6	結果	29
2.6.1	従来法で得られた測定結果	29
2.6.2	従来法と two-point method で得られた L_{ps} と f_{cutoff} の差	33
2.6.3	推定されたパラメータの誤差範囲	35
2.6.4	測定時間	36
2.7	考察	36
2.7.1	測定の順序効果	36
2.7.2	測定のタスク難易度	38
2.7.3	許容誤差範囲	38
2.7.4	測定条件の妥当性	39
2.8	本章のまとめ	43
第 3 章	聴性脳幹反応の wave-I を強調できる刺激音	44
3.1	はじめに	44
3.2	ABR とその先行研究	45
3.3	ABR の wave-I の反応を強調するための検討課題	47
3.4	刺激音	47
3.5	実験	48
3.5.1	被験者	50
3.5.2	刺激音および測定装置	50
3.5.3	脳波の記録	50
3.6	結果	51
3.6.1	得られた ABR	51
3.6.2	Wave-I と wave-V の振幅	54

3.7	考察	57
3.7.1	測定結果の妥当性	57
3.7.2	測定された wave-I の振幅	64
3.7.3	測定された wave-V の振幅	64
3.7.4	内有毛細胞以降の遅延特性	65
3.7.5	Cochlear synaptopathy への有効性	65
3.8	本章のまとめ	66
第 4 章	総括	67
4.1	まとめ	67
4.2	課題	68
4.2.1	TMTF の簡易測定法	68
4.2.2	ABR の wave-I を強調できる条件	68
4.3	謝辞	70
付 録 A	各被験者の TMTF	78
付 録 B	各被験者の ABR	92
B.1	極性 (+) と (-) の信号によって誘発された反応	92
B.2	ABR および wave-I, wave-V の振幅	105
B.3	繰り返し測定によって得られた反応	117

図目次

1.1	難聴診療の流れ	2
1.2	臨床現場や臨床研究で用いられる検査	3
1.3	自覚的測定, 他覚的測定と治療, 聴覚リハビリの関係	5
1.4	耳から聴覚皮質に至るまでの最も重要な経路と神経核の図解。図中の神経核は脳幹の中に位置する。	9
1.5	ABR 波形の例	12
2.1	TMTF の例。縦軸は各変調周波数における変調度の検知閾であり, 横軸は変調周波数である。縦軸は, TMTF がローパス特性近似できることを示すために反転している。○は健聴者の変調度の検知閾を, ×は難聴者の検知閾を示している。破線は健聴者の結果から推定したローパスフィルタ特性を, 一点鎖線は難聴者の結果から推定したローパスフィルタ特性を示している。また, 図の波形は, 各点における振幅変調音のイメージを示している。	21
2.2	Two-point method における測定イメージ。縦軸は, 図 2.1 同様に反転している。詳細は, 第 2.4.2 項参照のこと。	25
2.3	グループ毎の検知閾の平均値と標準偏差。太線が健聴者, 細線が難聴者の結果を示す。縦軸は各変調周波数における変調度の検知閾の平均値であり, 図 2.1 同様に反転している。縦棒は標準偏差を示す。	32
2.4	従来法と two-point method で推定したパラメータの相関図 (上図) 及び Bland-Altman plot (下図)。左図は L_{ps} の結果, 右図は f_{cutoff} の結果を示す。また, ○印が健聴者の結果, ×印が難聴者の結果を示す。	34

2.5	健聴被験者における従来法, two-point method から推定された L_{ps} (左図) および f_{cutoff} (右図)。Group1 が従来法 (Cnv1), two-point method (TPM2) の順に測定を行なった被験者群で, Group2 が two-point method (TPM1), 従来法 (Cnv2) の順に測定を行なった被験者の群を示す。棒グラフが平均値, 縦棒が標準偏差を示す。	37
2.6	従来法と two-point method で推定されたパラメータの差と年齢, 聴力レベルの相関図。A は $L_{ps_C} - L_{ps_T}$ と年齢との相関図, B は $L_{ps_C} - L_{ps_T}$ と聴力レベルとの相関図, C は $f_{cutoff_C} - f_{cutoff_T}$ と年齢との相関図, C は $f_{cutoff_C} - f_{cutoff_T}$ と聴力レベルとの相関図を示している。また, ○印が健聴者の結果, ×印が難聴者の結果を示す。	41
3.1	遅延特性 (左図) とこの遅延特性を補償するチャープ信号の波形 (右図)。左図の点線は本実験で使用した遅延特性を示しており, 下から $n_k = 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9$ の場合を示す。また, 左図の実線は, Elberling らによって提案された 60 dBnHL における LS-chirp の遅延特性を示す。右図は, 下から $n_k=0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9$ の場合の刺激波形を示す。また, 右図の横軸は時間を示しており, 0 ms はクリック提示のタイミングを示している。	49
3.2	測定系のブロック図	52
3.3	NH1 および NH23 の極性 (+) と (-) の信号によって誘発された反応。実線が極性 (+) によって誘発された反応, 破線が極性 (+) によって誘発された反応を示しており, 下から $n_k=0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9$ の場合の刺激音で誘発された反応を示す。また, 横軸は時間を示しており, 0 ms はクリック音 ($n_k = 0$) を提示したタイミングを表す。	53
3.4	測定で得られた wave-I と wave-V の振幅の平均値と標準偏差。実線および○印は wave-I の振幅の平均値を示しており, 破線および△印は wave-V の振幅の平均値を示す。縦軸は, 標準偏差を示す。	56

3.5	繰り返し測定によって得られた NH23 の極性 (+) の信号で誘発された反応と相関係数。左図が極性 (+) の信号によって誘発された反応で、右図が相関係数を示す。細線が 1 回目の測定結果で、太線が 2 回目の測定結果を示しており、下から $n_k=0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9$ の場合の刺激音で誘発された反応を示す。また、横軸は時間を示しており、0 ms はクリック音 ($n_k = 0$) を提示したタイミングを表す。	61
3.6	繰り返し測定によって得られた NH23 の極性 (-) の信号で誘発された反応と相関係数。左図が極性 (-) の信号によって誘発された反応で、右図が相関係数を示す。細線が 1 回目の測定結果で、太線が 2 回目の測定結果を示しており、下から $n_k=0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9$ の場合の刺激音で誘発された反応を示す。また、横軸は時間を示しており、0 ms はクリック音 ($n_k = 0$) を提示したタイミングを表す。	62
A.1	NH#1, NH#2, NH#3 および NH#4 の従来法と提案法 (two-point method) で得られた検知閾と、推定された TMTF 形状。○と実線が従来法で得られた結果で、×と点線が two-point method で得られた結果を示している。縦軸は、図 2.1 同様に反転している。	79
A.2	NH#5, NH#6, NH#7 および NH#8 の従来法と提案法 (two-point method) で得られた検知閾と、推定された TMTF 形状	80
A.3	NH#9, NH#10, NH#11 および NH#12 の従来法と提案法 (two-point method) で得られた検知閾と、推定された TMTF 形状	81
A.4	NH#13, NH#14, NH#15 および NH#16 の従来法と提案法 (two-point method) で得られた検知閾と、推定された TMTF 形状	82
A.5	NH#17, NH#18, NH#19 および NH#20 の従来法と提案法 (two-point method) で得られた検知閾と、推定された TMTF 形状	83
A.6	NH#21, NH#22, NH#23 および NH#24 の従来法と提案法 (two-point method) で得られた検知閾と、推定された TMTF 形状	84

A.7 NH#25 および NH#26 の従来法と提案法 (two-point method) で得られた検知閾と, 推定された TMTF 形状	85
A.8 HI#1, HI#2, HI#3 および HI#4 の従来法と提案法 (two-point method) で得られた検知閾と, 推定された TMTF 形状	86
A.9 HI#5, HI#6, HI#7 および HI#8 の従来法と提案法 (two-point method) で得られた検知閾と, 推定された TMTF 形状	87
A.10 HI#9, HI#10, HI#11 および HI#12 の従来法と提案法 (two-point method) で得られた検知閾と, 推定された TMTF 形状	88
A.11 HI#13, HI#14, HI#15 および HI#16 の従来法と提案法 (two-point method) で得られた検知閾と, 推定された TMTF 形状	89
A.12 HI#17, HI#18, HI#19 および HI#20 の従来法と提案法 (two-point method) で得られた検知閾と, 推定された TMTF 形状	90
A.13 HI#21 の従来法と提案法 (two-point method) で得られた検知閾と, 推定された TMTF 形状	91
B.1 NH2 および NH3 の極性 (+) と (-) の信号によって誘発された反応。実線が極性 (+) によって誘発された反応, 破線が極性 (-) によって誘発された反応を示しており, 下から $n_k=0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9$ の場合の刺激音で誘発された反応を示す。また, 横軸は時間を示しており, 0 ms はクリック音 ($n_k = 0$) を提示したタイミングを表す。	93
B.2 NH4 および NH5 の極性 (+) と (-) の信号によって誘発された反応 . . .	94
B.3 NH6 および NH7 の極性 (+) と (-) の信号によって誘発された反応 . . .	95
B.4 NH8 および NH9 の極性 (+) と (-) の信号によって誘発された反応 . . .	96
B.5 NH10 および NH11 の極性 (+) と (-) の信号によって誘発された反応 . .	97
B.6 NH12 および NH13 の極性 (+) と (-) の信号によって誘発された反応 . .	98
B.7 NH14 および NH15 の極性 (+) と (-) の信号によって誘発された反応 . .	99
B.8 NH16 および NH17 の極性 (+) と (-) の信号によって誘発された反応 . .	100
B.9 NH18 および NH19 の極性 (+) と (-) の信号によって誘発された反応 . .	101

B.10 NH20 および NH21 の極性 (+) と (-) の信号によって誘発された反応 . . .	102
B.11 NH22 および NH24 の極性 (+) と (-) の信号によって誘発された反応 . . .	103
B.12 NH25 および NH26 の極性 (+) と (-) の信号によって誘発された反応 . . .	104
B.13 NH1 および NH2 の ABR (上図) および wave-I, wave-V の振幅の値 (下 図)。上図は, 下から $n_k=0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9$ の場合の刺激音で 誘発された反応を示す。○印が wave-I および wave-V の位置, ×印がト ラフの位置を示す。また, 横軸は時間を示しており, 0 ms はクリック音 ($n_k = 0$) を提示したタイミングを表す。	106
B.14 NH3 および NH4 の ABR (上図) および wave-I, wave-V の振幅の値 (下 図)	107
B.15 NH5 および NH6 の ABR (上図) および wave-I, wave-V の振幅の値 (下 図)	108
B.16 NH7 および NH8 の ABR (上図) および wave-I, wave-V の振幅の値 (下 図)	109
B.17 NH9 および NH10 の ABR (上図) および wave-I, wave-V の振幅の値 (下 図)	110
B.18 NH11 および NH12 の ABR (上図) および wave-I, wave-V の振幅の値 (下図)	111
B.19 NH13 および NH14 の ABR (上図) および wave-I, wave-V の振幅の値 (下図)	112
B.20 NH15 および NH16 の ABR (上図) および wave-I, wave-V の振幅の値 (下図)	113
B.21 NH17 および NH18 の ABR (上図) および wave-I, wave-V の振幅の値 (下図)	114
B.22 NH19 および NH20 の ABR (上図) および wave-I, wave-V の振幅の値 (下図)	115
B.23 NH21 の ABR (上図) および wave-I, wave-V の振幅の値 (下図) . . .	116

B.24 繰り返し測定によって得られた NH1 の極性 (+) と (-) の信号で誘発された反応。左図が極性 (+) の信号によって誘発された反応で，右図が極性 (-) の反応を示す。細線が 1 回目の測定結果で，太線が 2 回目の測定結果を示しており，下から $n_k=0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9$ の場合の刺激音で誘発された反応を示す。また，横軸は時間を示しており，0 ms はクリック音 ($n_k = 0$) を提示したタイミングを表す。	118
B.25 繰り返し測定によって得られた NH5 の極性 (+) と (-) の信号で誘発された反応	119

表 目 次

2.1	難聴被験者の測定耳，年齢および聴覚閾値	27
2.2	従来法および two-point method を用いた健聴者の測定結果および測定時間。2 行目の有効点数は，測定ができた変調周波数の数を示す。つまり，7 は 8～512Hz の全 7 周波数で有効な検知閾が測定できた被験者である。	30
2.3	従来法および two-point method を用いた難聴者の測定結果および測定時間。2 行目の有効点数は，測定ができた変調周波数の数を示す。つまり，7 は 8～512Hz の全 7 周波数で有効な検知閾が測定できた被験者であり，6, 5, 4 は、それぞれ、8～256 Hz, 8～128Hz, 8～64Hz の範囲の検知閾が測定できた被験者である。	31
3.1	ABR 各波の発生部位に関する主な報告	46
3.2	各被験者の各刺激音における極性 (+) と (-) の信号によって誘発される反応間の相関係数。相関係数が負の数となったものを太字で示している。	55
3.3	ABR の wave-I における多重比較検定の結果。**は，有意水準 1 % の有意差が見られた場合，* は，有意水準 5 % の有意差が見られた場合，- は有意差が見られなかった場合を示している。	58
3.4	ABR の wave-V における多重比較検定の結果。**は，有意水準 1 % の有意差が見られた場合，* は，有意水準 5 % の有意差が見られた場合，- は有意差が見られなかった場合を示している。	59
3.5	被験者毎の wave-I および wave-V が最大となる n_k と，各条件における全体（平均）の傾向との間の相関係数。最大となる n_k が 4（wave-I），7（wave-V）となるもの，平均との相関係数が 0.8 以上であるものを太字で示している。	60
3.6	NH1,5 および NH23 における繰り返し測定によって得られた反応間の相関係数	63

第1章

序論

1.1 背景

日本では65歳以上の人口が27 %を超え、世界に先駆けて超高齢社会に突入しており [1]，加齢に伴う難聴を有する数も増加すると予測される。また，Lancet 委員会から「改善できる認知症の危険因子」として「難聴」を含む9つの要因が挙げられ，このうち「難聴」は全要因の中でも高い発症要因であると報告されている [2]。このようなことから，高齢者の難聴対策，補聴器の活用は，健康長寿社会実現のために優先性が高い課題と考えられている [3]。また，認知症に対する取り組みとして策定された認知症施策推進総合戦略（新オレンジプラン）にも認知症になる危険因子として難聴が加えられ，発症予防や早期診断・早期対応が求められている [4]。

1.1.1 難聴診療

難聴を自覚すると，耳鼻咽喉科に受診し診療を受ける。難聴診療の流れを図 1.1 に示す。耳鼻咽喉科に受診すると，聴覚検査を行い，その結果から病態の診断を受ける。この診断結果から，投薬や手術といった治療の方針が決定される。治療による改善が認められない場合や，未だ治療方法が確立されておらず治療ができない場合，聴覚補償によって聴覚リハビリテーション（聴覚リハビリ）が行われる。ここでの聴覚リハビリは，補聴器や人工内耳といった聴覚補償器具を適用することを含む。また，この検査結果や病態の診断をもとに，騒音性難聴に代表されるような原因がはっきりしている難聴の予防方法が検討されていくこととなる。これらのことから，検査・診断結果は，治療，聴覚リハビリ，予防を行う上で欠かせない情報となる。

耳鼻咽喉科では，個々の被験者の難聴の程度を把握するために，図 1.2 に示す様々な多角的な検査が行われる。まず，初診時に純音聴力検査や耳音響放射（oto-acoustic

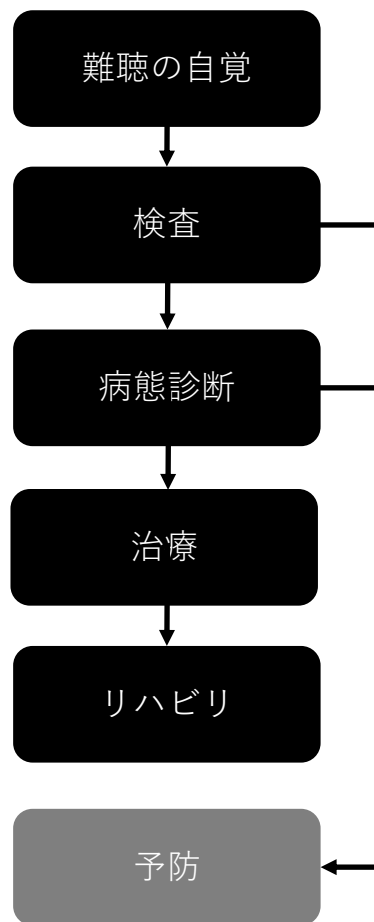


図 1.1: 難聴診療の流れ

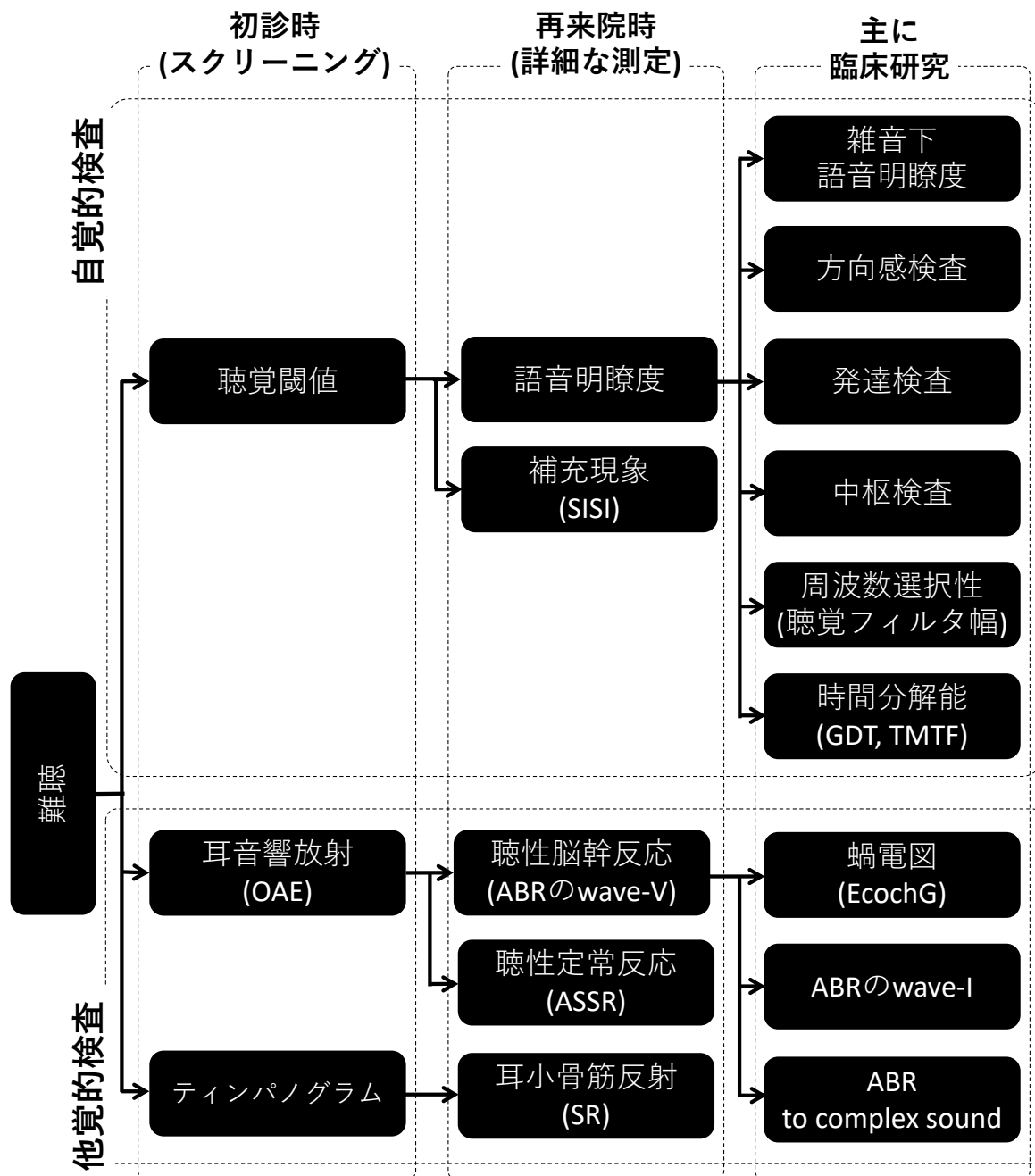


図 1.2: 臨床現場や臨床研究で用いられる検査

emission, OAE) 検査, ティンパノメトリーを行い, その結果を用いて難聴のスクリーニングがされる。その後, 聴覚精密検査として, 語音明瞭度や SISI 検査 (short increment sensitivity index test), 聴性脳幹反応 (auditory brainstem response, ABR), 聴性定常反応 (auditory steady-state response, ASSR) や, 耳小骨筋反射 (stapedial reflex, SR) の検査を行い [5], その結果を用いて鑑別診断が行われる。この他にも, 雑音下語音明瞭度や発達検査, 蝸電図といった様々な検査方法が提案されているが, 実際の臨床現場では実施されないことも多い。

これら検査は, 図 1.2 で分類するように, 自覚的検査と他覚的検査の 2 つの側面がある。これら 2 つの側面の測定と, 治療, 聴覚リハビリとの関係を図 1.3 に示す。他覚的検査は, 生理的な測定により聴覚伝導路の部位の機能を測定するものであり, これらの結果を用いて病態の部位的診断や把握を行う。一方, 自覚的検査では, 心理的な測定により難聴者個々の能力を把握するために行われる。これら 2 つの結果を組み合わせることで, 最終的な難聴の診断が行われる。聴覚リハビリに含まれる補聴器や人工内耳は, 個々の能力によって聴覚補償器具の最適な特性やパラメータを決定する必要があるため, 主に自覚的検査結果をもとに開発, 調整される。

1.1.2 難聴の状態とその補償

一般的に, 難聴者に対する認識としては, 「耳が遠くなった状態」や「言葉の聞き取り能力が低下し, 音声コミュニケーションに支障をきたしている状態」というイメージである。そのため, 難聴者には, 大きな声で話しかける, 補聴器などで音を増幅する, といったことで健聴者と同等な聞こえを得られると一般的には考えられている。これは, 伝音系の障害 (第 1.2.1 節参照) では正しい。しかしながら, 多くの難聴の場合, 特に雑音環境下では, 大きな声で話しかけたとしても, 言葉の聞き取りは健聴者に比べて困難となる場合が多い。これは, 難聴の状態は, 聴覚特性として, 聴覚閾値の上昇に加えて, リクルートメント現象 (補充現象) や, 周波数選択性の劣化, 時間分解能の低下という側面を持つためである [6]。これらの要因は単純な伝音性の要因と異なり, 聞こえ方が多種多様となり, 聴覚閾値が同程度であっても語音明瞭度は様々である。そのため, 聴覚閾値だけでは表現できない多様な難聴の状態 (聴覚特性) に対して聞こえを補償するためには, 単に音を増幅するだけではなく, 個々の能力を正しく

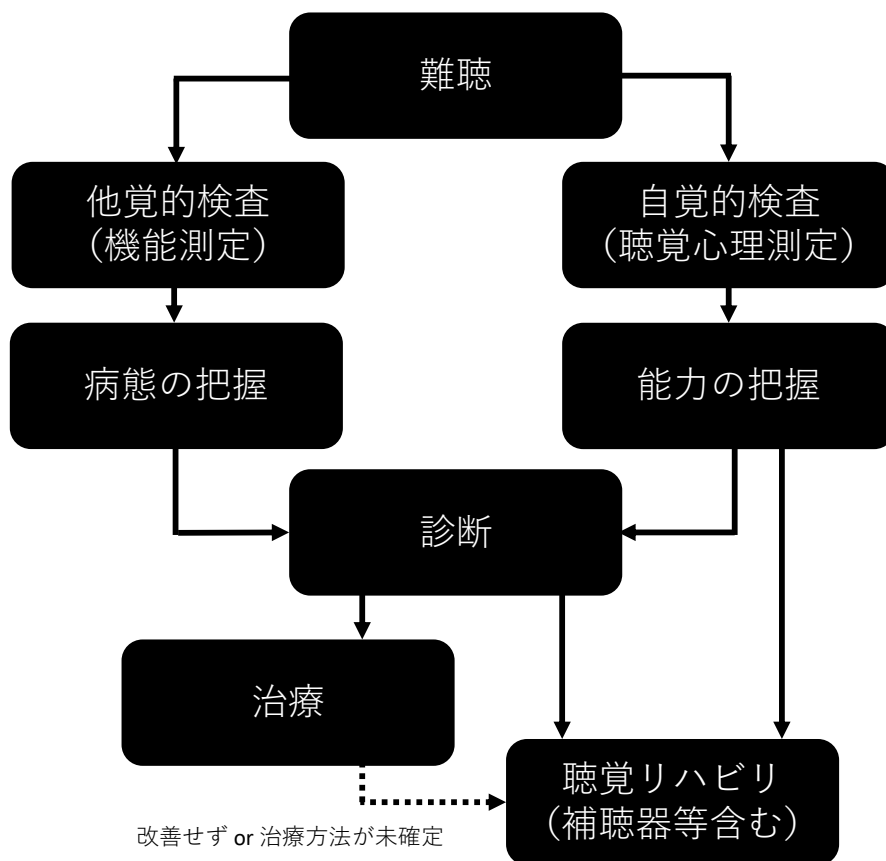


図 1.3: 自覚的測定，他覚的測定と治療，聴覚リハビリの関係

理解し補償する必要がある。

補償の観点からすると、聴覚閾値の上昇、周波数選択性の劣化やリクルートメント現象については、臨床現場で測定可能な方法やそれら能力を補償する処理が搭載された補聴器が開発されている（第 1.4 節参照）。しかし、時間分解能については、この能力を補償できる処理が搭載された補聴器の開発までには至っていない。これは、時間分解能を補聴器処理に応用可能な形式で把握できていないことが一因となっている。また、このような能力を把握するためには、臨床現場や補聴器の調整が行われる販売店など（補聴器フィッティング現場）で測定可能であることも重要である。臨床現場や補聴器フィッティング現場では、他の聴覚特性の側面に関しても測定を行う必要があるため、指標は可能な限り短時間で測定できることが好ましい。そのため、補償処理を開発／調整するためには、補償したい能力を表す指標の中で、実時間処理に応用可能かつ短時間で測定可能な指標が必要である。現在、時間分解能の指標やその測定方法は提案されているが、実時間処理に応用することが困難な指標であったり、応用が検討できる指標であっても長時間の測定時間を要することが知られている。そのため、現状では、補償処理へのインプットとして、臨床現場や補聴器フィッティング現場で時間分解能の程度を把握することは困難である。

1.1.3 隠れた難聴

時間分解能が著明に低下する代表的な病態として、auditory neuropathy が挙げられる。この auditory neuropathy は、聴力レベルに比べて極端に不良な語音明瞭度、正常に保たれた外有毛細胞機能、極めて高度に障害された ABR などの所見を特徴とする感音性難聴である [7]。病態生理としては、内有毛細胞に神経終末のシナプス異常、蝸牛神経の軸索あるいは髄鞘の異常、蝸牛神経の同期性の異常が考えられているが、まだ解明には至っていない [8]。現在、この auditory neuropathy の原因病理の一つとして synaptopathy という疾患群が注目されている。特に、cochlear synaptopathy は、動物実験によって、音響暴露 [9] や加齢 [10] によって生じ、内有毛細胞と蝸牛神経のシナプス間隙が障害されることにより、閾値上の大きい音圧に感度が高い蝸牛神経が選択的に障害される [11] と考えられている（第 1.2.2 節参照）。しかし、シナプス障害によって伝達される発火量が減衰すると、脳幹の上オリーブ核における central gain により上オ

リープ核以降の反応は増大されるため、上位にある下丘レベルの反応である wave-V の反応が増大すると言われている。そのため、シナプス障害が認められたとしても、ABR の wave-V は正常に誘発されているように測定される。従って、cochlear suynaptopathy は、聞き取りが悪いという自覚や症状はあるものの、図 1.2 の 2 列目までにあるような臨床現場で用いられる指標（聴覚閾値や OAE, ABR の wave-V）は正常に誘発されてしまい、難聴の診断が難しいことから ”隠れた難聴”とも呼ばれている [12]。また、auditory neuropathy や cochlear suynaptopathy といった疾患群に対する治療法は、まだ確立されていない。そのため、補聴器が考慮されることがあるが、時間分解能を補償する処理が搭載されていないこともあり、一般に補聴器の有効性は低い。

1.1.4 本研究の位置付け

本研究は、臨床現場で、時間分解能の低下の程度とその病態を把握が可能となる測定法の検討を行う。正確な診断結果とその疾患群の能力の程度を把握することができれば、時間分解能の補償処理を検討することが可能となり、最終的に聞こえの改善が期待できる。時間分解能を臨床現場で測定するためには、短時間で測定できる手法が望まれる。また、ここでの時間分解能の指標は、補聴器などの聴覚リハビリに应用可能であるものが望ましい。そこで、これまで提案されている時間分解能指標の中から補聴器に应用可能な指標を選定し、その指標を短時間で測定できる測定方法について論じる。また、隠れた難聴である cochlear suynaptopathy を臨床現場で診断できるようにするためには、中音圧以上で感度が高い蝸牛神経の障害の程度を把握できれば良い。そこで、臨床現場で精度よく蝸牛神経の反応を測定できる方法について論じる。

1.2 難聴

難聴になる原因は様々であり、障害部位が異なれば、聞こえ方も様々である。そのため、難聴を理解し補償するためには、その難聴者の有する能力と、その難聴者の障害部位を正しく把握することが重要である。そこで、本章では、伝音性難聴と感音性難聴に分け、それぞれの難聴が起こる障害部位や、障害されることによる能力低下について記述する。

1.2.1 伝音性難聴

耳介や外耳道、耳小骨や鼓膜が損傷すると、伝音性難聴を呈す。この場合、耳介の奇形や外耳道閉鎖、鼓膜穿孔などというように視診できる場合も多い。また、これら部位が損傷すると、気導閾値は上昇するが、骨導閾値は正常である。そのため、伝音性難聴はオーディオグラムで得られる気骨導差を確認することで、判別が可能である。

1.2.2 感音性難聴

内耳（外有毛細胞や内有毛細胞）やそれ以降の聴覚伝導路（蝸牛神経、脳幹や中枢、図 1.4 参照）に障害が生じると、感音性難聴を呈す。外有毛細胞とは、蝸牛内の基底膜上に配列している細胞であり、基底膜の振動により、能動運動を起こす。蝸牛の外リンパ液に振動が生じると、基底膜には進行波が生じる。基底膜は厚さと幅が部位によって異なるために、進行波の最大振幅部位は、高周波数は蝸牛入口付近、低い周波数は蝸牛頂付近と、周波数によって異なる。基底膜の変化により、蓋膜に入り込んでいる外有毛細胞先端の聴毛が変化し、外有毛細胞内にカリウムイオンが流入されることにより脱分極し、能動運動が開始される。このため、入力音は周波数分析される。また、アクティブメカニズム [13] で、小さい音でも検知できるレベルの振動に増幅される。そのため、外有毛細胞やその聴毛に障害が生じると、周波数選択性の劣化やリクルートメント現象、気骨導共に聴覚閾値の上昇が認められる。

一方、内有毛細胞は、外有毛細胞のような収縮運動は起きず、能動運動は持たない。代わりに、内有毛細胞の聴毛の変形により、内リンパ液のカリウムイオンが内有毛細胞

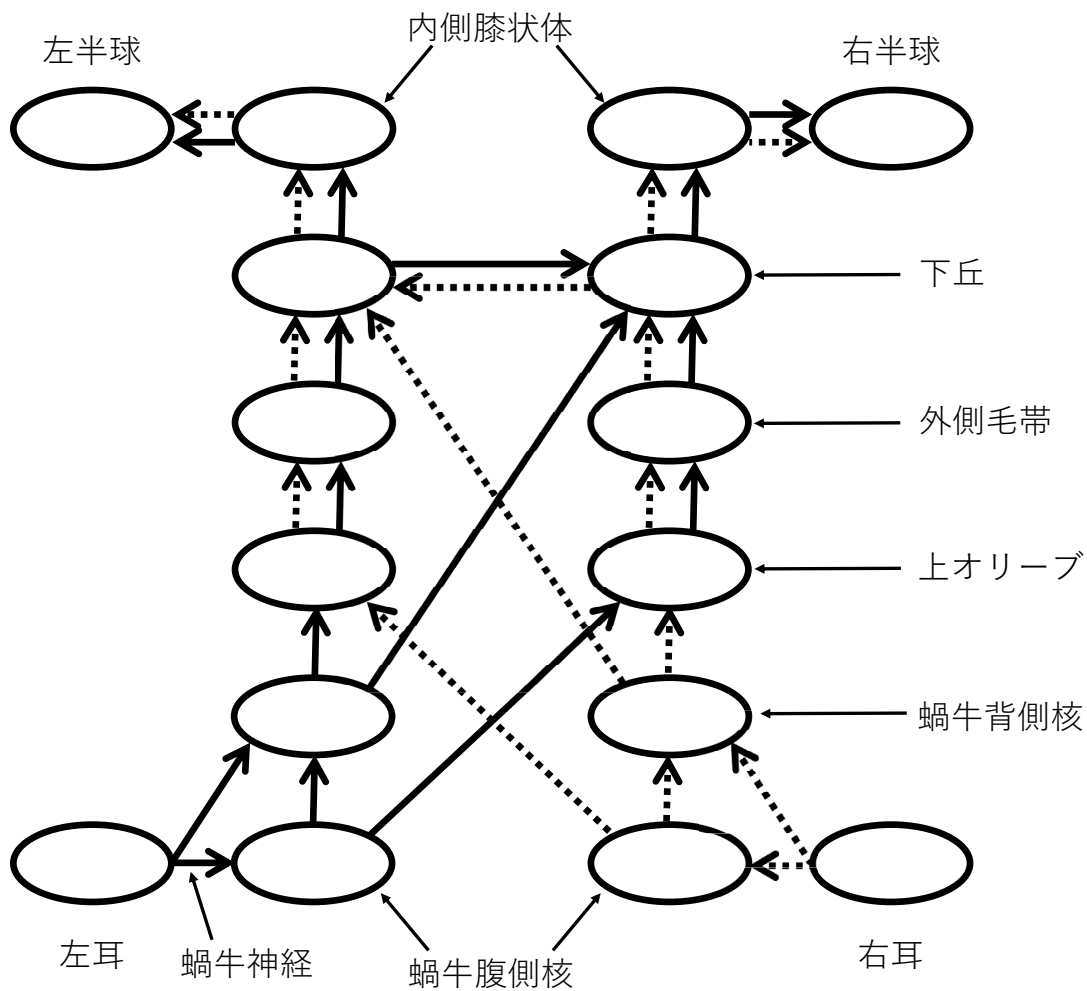


図 1.4: 耳から聴覚皮質に至るまでの最も重要な経路と神経核の図解。図中の神経核は脳幹の中に位置する。

に流入されることにより脱分極し、内有毛細胞の神経終末から蝸牛神経のシナプス間隙へ伝達物質であるグルタミン酸を放出する。また、内有毛細胞の聴毛の変化は、基底膜振動の速度に依存した内リンパ液の流れで発生し、内リンパ液（基底膜振動）は入力された音の位相と同期していることから、グルタミン酸を放出するタイミングは音の位相とほぼ一致する。これらの情報は、求心性の蝸牛神経より高次へ伝達される。求心性の蝸牛神経は、全体の95%を占めるI型求心性神経と、残り5%のII型求心性神経に分けられる。I型求心性神経は内有毛細胞とシナプス形成をしており、II型求心性神経は外有毛細胞とシナプス形成をしている。I型求心性神経は、刺激がなくとも自発放電しており、自発放電の頻度により、低頻度群（low-spontaneous-rate auditory nerve fiber, low-SR ANF）、中頻度群（middle-SR ANF）、高頻度群（high-SR ANF）に細分化される [14]。High-SR ANF は、I型求心性細胞の60%を占めており、低い発火閾値を持つ。Low-SR ANF は高い発火閾値をもち、middle-SR ANF はその中間の発火閾値を持つ。High-SR ANF はの軸索は太く、エネルギー産生を担うミトコンドリア数が多い。Low-SR および middle-SR ANF の軸索は細く、ミトコンドリア数は少ない。このミトコンドリア数の違いのため、low-SR および middle-SR ANF は high-SR ANF に比べ障害されやすく、またグルタミン酸による毒性による障害からの修復も悪いと考えられている [15]。そのため、内有毛細胞が損傷することによりグルタミン酸が過剰に流れてしまい、特に高い発火閾値、すなわち大きい音圧に対する感度が高い low-SR ANF が選択的に障害される。また、ANF が損傷することで、神経発火の同期が崩れてしまい、時間的な符号化が悪くなると考えられている [16]。このようなことから、内有毛細胞やそれ以降の部位が損傷することで、大きい音圧に対する感度低下や、時間的な符号化、つまり時間分解能が低下するとされている。

1.3 中耳，内耳および蝸牛神経の機能を評価する測定

臨床現場では、聴覚伝導路の機能の確認を行うため、様々な測定法が提案されている。例えば、鼓膜や中耳を評価する方法として、ティンパノメトリー、耳小骨筋反射検査が挙げられる。これらの検査は、刺激音を呈示するプローブ、外耳道内音圧を計測するためのマイクロフォン、外耳道内の圧力を変化させるための加減圧ポンプを外耳道内に挿入することによって測定される。ティンパノメトリーは、鼓膜のインピー

ダンスを評価する検査であり、圧力を変化させることにより、圧力に対する中耳の音響インピーダンスの変化を測定する。一方、耳小骨筋反射検査は、刺激音の音圧を変化させることにより、音圧に対する中耳音響インピーダンスの変化を測定するもので、刺激呈示間と非刺激呈示間の等価容積の差として表される。

また、内耳、特に外有毛細胞の健全性を評価するものとして、OAE があげられる。この OAE は、外有毛細胞の能動運動による蝸牛内の振動が、音として外耳付近で記録される現象のことを言う。特に、臨床現場では、2つの周波数の複合音を刺激音とした DPOAE (distortion product OAE) が用いられている。OAE は、刺激音を呈示するプローブ、外耳道内音圧を計測するためのマイクロフォンを外耳道内に挿入することによって測定される。DPOAE は、周波数が異なる2種類の刺激音を実耳に放射することにより、内耳から発生する音を記録することによって測定され、外有毛細胞に異常がある場合は一般的に DPOAE は発生しない。また、この DPOAE は非常に微小な信号であり、発生する周波数は刺激音の周波数に関連する。

一方、内有毛細胞の機能評価として、蝸電図 [17] が提案されている。蝸電図は、クリックやトーンバーストを刺激として得られる反応であり、刺激音からおよそ 3 ms 以内に蝸牛マクロフォン電位 (cochlear microphonics, CM), 加重電位 (summation potential, SP), 蝸牛神経複合活動電位 (compound action potential, CAP) を記録できる。このうち、内有毛細胞の機能評価は、SP と CAP で確認できる。蝸電図を測定するためには、鼓膜を切開し、電極を中耳内まで挿入する必要がある。

また、後迷路性難聴についての評価方法も提案されている。後迷路性難聴とは、蝸牛神経から中枢までのうち、いずれかの部位が障害されている難聴のことであり、この中の一部を評価する方法として ABR が提案されている [18]。この ABR は、内有毛細胞から脳幹までの反応を、頭皮上より測定する。ABR を測定するためには、一般的にクリックが刺激音として用いられ、結果として約 10 ms の応答の時間波形 (ABR) が得られる。ABR の例を図 1.5 に示す。図のように、ABR には 5~7 個のピークがある。これらピークは、発生が早い順に、wave-I, wave-II, wave-III, wave-IV, wave-V と名付けられている。発生部位については、様々な研究が行われているが、wave-I に関しては一貫して求心性の蝸牛神経の反応であると言われている [19-26]。

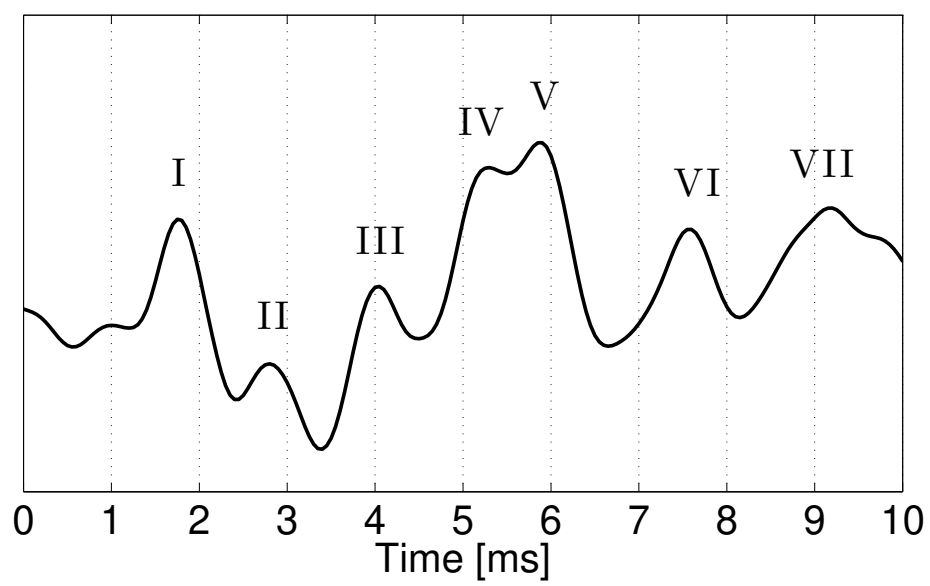


図 1.5: ABR 波形の例

1.4 聴覚に備わる能力の測定および補聴器による補償方法

難聴者を、聴覚心理の側面からみると、聴覚閾値の上昇に加えて、リクルートメント現象や、周波数選択性の劣化、時間分解能の低下が認められる [6]。聴覚リハビリとして用いられる補聴器は、聞こえない周波数帯域だけを増幅するといったように、難聴者の低下した能力を補うことで、聞こえを向上させることを目的に設計されている。そのため、補償処理を考える際には、どのような能力がどの程度低下しているのかを把握することが重要である。これまで、これらの指標に対して、様々な測定方法や補償方法が提案されている。そこで本章では、各能力を測定する方法や、能力低下に対する補償方法について記述する。

1.4.1 聴覚閾値

聴覚閾値は、臨床現場や補聴器フィッティング現場のほとんどで測定されているように、純音聴力検査によって得られるオーディオグラムで表される。また、補償技術としては、補聴器の利得の調整があげられる。利得を正しく設定し、低下した聴力レベルを補聴器で増幅することにより、大きく発声してもらわなくとも会話音声を聴取できるようになることが多い。

1.4.2 リクルートメント現象

リクルートメント現象とは、刺激の音圧が上昇すると、健聴者に比べて音が大きくなった感覚、つまりラウドネスの変化が大きく感じるようになる現象である。このリクルートメント現象の測定としては、SISI 検査 (short increment sensitivity index test) [5] があげられる。SISI テストとは、閾値上 20 dB の持続音を提示し、その持続音をある一定周期に 1 回数 ms (通常 200 ms) のみ 1 dB 増幅し、この変化を知覚できるかを測定する方法である。リクルートメント現象が陽性の場合、難聴者は、健聴者よりも音圧変化に対し鋭敏になるため、この音圧変化を検知できる。また、補償技術としては、補聴器の入力音圧が小さい場合は大きく増幅し、入力音圧が大きい場合には増幅を抑える圧縮機能が挙げられる。リクルートメント現象が陽性の場合、健聴者に比べて聴

覚閾値は上昇するものの、不快閾値は同じ範囲にあるというように、聴覚のダイナミックレンジが狭くなってしまう。そのため、補聴器の圧縮機能により出力される音のレンジを抑えることで、これを補償する。

1.4.3 周波数選択性

周波数選択性の測定については、ノッチノイズマスキング法 [27] が提案されている。しかし、従来のノッチノイズマスキング法そのままでは、最低でも2時間以上かかってしまい、臨床現場では測定することが困難であった。そこで、中市らによってノッチノイズマスキング法の簡易法 [28] が提案され、1周波数の測定がおよそ3分程度で測定できるようになった。そのため、周波数選択性を臨床現場でも測定可能となった。また、この周波数選択性を補償する技術としては、スペクトル強調を用いることが考えられてきている [29,30]。このスペクトル強調が搭載されている補聴器も開発されているが、特に子音明瞭度の改善が認められないことなどもあり、さらなる改善が必要である [31]。

1.4.4 時間分解能

時間分解能については、臨床現場で測定可能である方法や補償処理についてのいくつかの提案はある。日本の臨床現場や補聴器フィッティング現場で実施はされていないが、時間分解能を知覚する能力を推定するための指標として、ギャップ検知閾 (gap detection threshold, GDT) [32,33] と時間変調伝達関数 (temporal modulation transfer function, TMTF) [34] が挙げられる。GDT は、2つの刺激間の空隙 (ギャップ) を知覚する能力を測定したものであり、時間分解能が低下すると、知覚できる最小の空隙の間隔が長くなる。この GDT 測定は、短時間で測定できる簡易法である GIN test (gap in noise test) も提案されており [35]、臨床応用は比較的容易であろう。現在、この検査法はオーディオメータなどには搭載されていないものの、測定するために必要な刺激音および説明書がセットとなったものが製品化されている。一方、TMTF とは音の振幅変化の検知閾をその変化の速さの関数として表されるもの [34] であり、時間分解能が低下すると、知覚できる振幅変調の最小の度合いが大きくなる [16,36]。この時間分

解能を補償する処理として、補聴器に搭載されているものは現時点では存在しないものの、時間分解能が劣化した場合の聞こえの模擬や、時間振幅包絡を強調する処理が検討されている [37]。

1.5 本研究の社会における貢献

「難聴」の自覚をもって病院に受診した際、まず最初に「聞こえる最小の音の大きさの検査」として「純音聴力検査」を施行し、その結果を中心に難聴の診断が進められる。そのため、これまでの難聴に対する研究は、「小さな音が聞こえない」といった主訴に対して、「聴覚閾値の上昇」に注目して行われてきた。

しかし、近年、生活に支障が出ている患者において、「聴覚閾値」の上昇に比べて語音明瞭度などの「閾値上の聴覚能」の低下が著名になる例が多くなっている（音は聞こえるが何を言っているのかがわからない）。そのため、このような症例から「閾値上の聴覚能の低下」の病態解明が進んでいる。特に、auditory neuropathy や cochlear synaptopathy に代表される、時間分解能の低下している症例が注目されている（第 1.1.3 節参照）。しかし、時間分解能指標を得るには測定時間が長くなってしまうため、これまで臨床現場ではほとんど利用されてこなかった（第 1.1.2 節参照）。これは、臨床現場で従来法を測定するための時間を確保しづらいといった時間的な問題もあるが、もし検査時間を確保できたとしても、測定被験者となる高齢難聴者への負担が大きいため測定を断念せざるを得ないためである。本研究における短時間で時間分解能を測定できる簡易測定法の提案は、難聴者への測定時の負担を軽減し、臨床に用いる検査としてのハードルを下げることを期待できる。そのため、本提案法によって、臨床現場で時間分解能を把握することが可能となり、時間分解能を指標とした難聴病態の解明や、難聴の分類、診断、治療や補償手段が確立されることが期待できる。特に、先に挙げた cochlear synaptopathy は、まだ基礎的な研究段階であり、臨床現場で扱うには十分な知見が少ない。本提案法は、この cochlear synaptopathy のヒトに対する基礎研究を促進させる手助けとなることも期待できる。

一方で、「言葉を聞き取る能力」が悪化する理由は、時間分解能の低下のみで表現されるわけではない。例えば、周波数選択性が劣化すると、雑音下での言葉の聞き取りが悪化するという報告もある [38,39]。しかし、時間分解能や周波数選択性といった聴

覚に備わる能力がそれぞれがどの程度「言葉の聞き取る能力」に関与しているのかは分かっていない。そこで、それぞれの難聴者が有する能力の程度と、その難聴者の単音節明瞭度や単語、文章了解度(静寂下や雑音下、騒音下等)を比較することで、「言葉を聞き取る能力」が悪くなる要因を解明できる可能性が考えられる。このような検討を行う上でも、本研究の提案法によって時間分解能を短時間で測定できることは有用である。「言葉を聞き取る能力」が悪化する要因は、診断や聴覚補償を行う上で解明しなければならない課題である。そのため、本提案法は多くの難聴者に対して個々の聴覚特性を把握するために測定されると期待できる。

現在、難聴に対する主な聴覚リハビリは、補聴器と人工内耳を用いて補償される。これらの信号処理機能を考える上で、上記に示した言葉の聞き取り能力が悪化する要因は重要な情報である。しかし、難聴者にとってこれら2つのどちらの適合が望ましいかを判断するためには、難聴部位が聴覚末梢系、聴覚伝導路、中枢のどこにあるのかを判断する必要がある。その上で、個々にあった信号処理を用いて補償することが好ましい。本研究における蝸牛神経反応を大きく測定できる方法の提案は、時間分解能に大きく影響している内有毛細胞から蝸牛神経までのより詳細な部位診断を行えることが期待できる。障害が蝸牛にあれば補聴器が有効であると判断され、内有毛細胞の高度障害であれば人工内耳が有効と判断される。また、より中枢の障害と判断されれば人工内耳の適用もないと判断される。そのため、本研究における自覚的測定と他覚的測定の二つの側面からの測定結果や情報を基に、難聴者にとって有効な聴覚リハビリの方法を判断できるようになると期待できる。

本研究では、「聴覚閾値」より「閾値上の聴覚能」の評価に注目し、時間分解能の簡易測定法およびその病態診断ができる蝸牛神経反応を大きく測定できる方法を提案する。これら測定法は、特に閾値上の問題である言葉の聞き取りに困難を自覚している難聴者の病態診断に有効である。加えて、その結果から治療・聴覚リハビリの指針への指標となる測定法を確立した点が本研究の画期的なところである。

1.6 本論文の構成

本論文は以下のような構成になっている。

第 2 章では、短時間で測定可能な時間分解能指標の測定について述べる。本研究で対象とした時間分解能指標は、TMTF とした。本章では、まず、時間分解能指標である TMTF の概略と、提案する TMTF の簡易測定法およびその評価実験について述べる。TMTF は通常、7 つの変調周波数の変調度の検知閾から推定される。この変調度の検知閾は、低変調周波数では一定で、高変調周波数の場合、変調周波数が増加するにつれて低下する特徴をもち [40]、健聴者に対して難聴者の TMTF は感度が低いことが報告されている [16,36]。しかし、従来の手法では、測定時間を要するため、臨床現場や補聴器フィッティング現場では測定を実施できていない。一方、TMTF は 2 つのパラメタの 1 次のバターースフィルタで表現できる [41,42] ことが知られている。そこで、2 測定点だけから TMTF を推定する方法を提案した。この簡易測定法の手順について、詳細に説明する。また、提案した TMTF の簡易測定法の評価を行うために、健聴者 26 名、難聴者 21 名に対し、従来法と提案法で実験を行い、それぞれで得られた測定結果をもとに TMTF を推定した。結果から、本研究で得られた従来法の結果の妥当性、従来法と提案法で得られた TMTF の相関関係と系統誤差、これら測定結果の誤差範囲、測定時間について評価した。また、TMTF の許容誤差範囲や、測定のタスクの難易度、難聴者のプロフィール（聴力レベルと年齢）と TMTF の関係を調べることで、提案した簡易法の実施可能性を評価した。これらの評価結果について記述する。合わせて、TMTF を臨床現場および補聴器フィッティング現場で測定する利点についても記述する。

第 3 章では、cochlear synaptopathy の診断に直接つながる蝸牛神経の反応をより精度よく測定できる方法について述べる。本研究では、ABR の wave-I を用いて蝸牛神経の反応を計測することとした。これまで、神経発火の同期性を最大化させることで ABR の wave-V を強調することを目的に、蝸牛遅延を補償するチャープ信号を刺激音として用いることが提案されている [43–45]。本研究では、この現象に着目し、蝸牛遅延を補償する刺激音を用いることで、より大きい反応を測定できるかを評価する。そこで、健聴者 26 名に対し、wave-V を強調できる遅延特性より短いチャープ信号で誘発される ABR を測定した。得られた結果から、wave-I の振幅、wave-V の振幅を評価

した。また，繰り返し測定により，測定結果の妥当性も評価した。これらの評価結果について記述する。

最後に，第 4 章では，本研究の総括および今後の課題について述べる。

第2章 時間変調伝達関数の簡易測定法

2.1 はじめに

本章では、臨床現場や補聴器フィッティング現場で時間分解能の低下の程度を把握するための検討を行う。時間分解能を表す指標として、ギャップ検知閾 (gap detection threshold, GDT) [32,33] と時間変調伝達関数 (temporal modulation transfer function, TMTF) [34] が提案されている。本研究では、自覚的検査により時間分解能を把握するだけでなく、最終的にその能力に応じて最適な補償処理を提案することを目標としている。ここで、GDTの結果から聞こえを補償することを考えると、例えば音声の無音区間の時間伸長処理などが考えられる。しかし、この処理をすると、発話とのタイミングがずれてしまい、口の動きと音声の不一致が起こる。特に、高度難聴の場合、読唇術を併用して音声コミュニケーションを行うことが必要とされている [46] ため、補聴器に搭載することを考慮すると、このような不一致を生じさせる処理は好ましくない。一方、TMTFは音圧変動の知覚に関する指標のため、入力音の振幅の変動を調整することで補償できると考えられる。そのため、補聴器に搭載可能な難聴者の時間分解能の低下度合いに応じた補償処理への応用も考慮すると、GDTよりTMTFを測定することが有用であると考えられる。そこで本章では、TMTFを臨床現場や補聴器フィッティング現場で測定する際に問題となる点と、これを解決できる測定手法とその評価について論じる。

2.2 時間分解能の指標としての TMTF とその研究背景

TMTF は、変調度の検知閾を変調周波数ごとに測定することによって得られる指標であり、聴覚系の時間分解能の特徴を表現するために測定されてきた [16, 34, 36, 40–42, 47–51]。時間分解能の指標としての TMTF は、広帯域雑音をキャリアとした振幅変調音を用いて測定されることが多い。図 2.1 に得られる健聴者及び難聴者の TMTF の例を示す。縦軸は変調度、横軸は変調周波数である。ここで示される変調度は $20 \log_{10}(m)$ [dB] で得られる値である (例えば、変調度合いが 10, 50, 100 % の場合、 $m=0.1, 0.5, 1$ となり、 $20 \log_{10}(m) = -20, -6, 0$ dB となる)。Bacon らは、変調度の検知閾は、低変調周波数ではほぼ一定であり、変調周波数が増加するにつれて約 4~5 dB/octave で増加するため、TMTF の形状は典型的なローパス特性を示すことを報告している [40]。Formby らや Eddins は、低変調周波数における変調度の感度のピーク (以降 L_{ps}) とカットオフ周波数 (以降 f_{cutoff}) の 2 つのパラメータを持つローパス・フィルタの関数 (式 2.1) で TMTF をモデル化できると報告している [41, 42]。

$$\phi(f_m) = L_{ps} - 10 \log_{10} \left(\frac{1}{1 + \left(\frac{f_m}{f_{cutoff}} \right)^2} \right), \quad (2.1)$$

ここで、 ϕ は TMTF のモデル、 L_{ps} は低変調周波数における変調度の感度のピーク、 f_{cutoff} はカットオフ周波数、 f_m は変調周波数を示す。このモデルを用いることで、図 2.1 で示した測定結果例の場合、健聴者の TMTF は $L_{ps} = -23.3$ dB および $f_{cutoff} = 137.8$ Hz (破線)、難聴者の TMTF は $L_{ps} = -16.0$ dB および $f_{cutoff} = 61.1$ Hz (一点鎖線) と表現できる。Zeng らは、auditory neuropathy 16 名に対して TMTF を測定し、平均で $L_{ps} = -8.7$ dB および $f_{cutoff} = 17.0$ Hz と、健聴者よりもはるかに高い L_{ps} および低い f_{cutoff} を有することを報告している [16]。

2.3 従来の測定法の問題点

TMTF は、様々な被験者に対して測定が行われてきた。例えば、健聴者 [34, 47, 48]、高齢者 [49]、難聴者 [40–42]、人工内耳装用者 [50, 51] および AN 患者 [16, 36] である。これらの研究で測定された変調度の検知閾の測定点は、最大で 24 回、最小で 5 回で

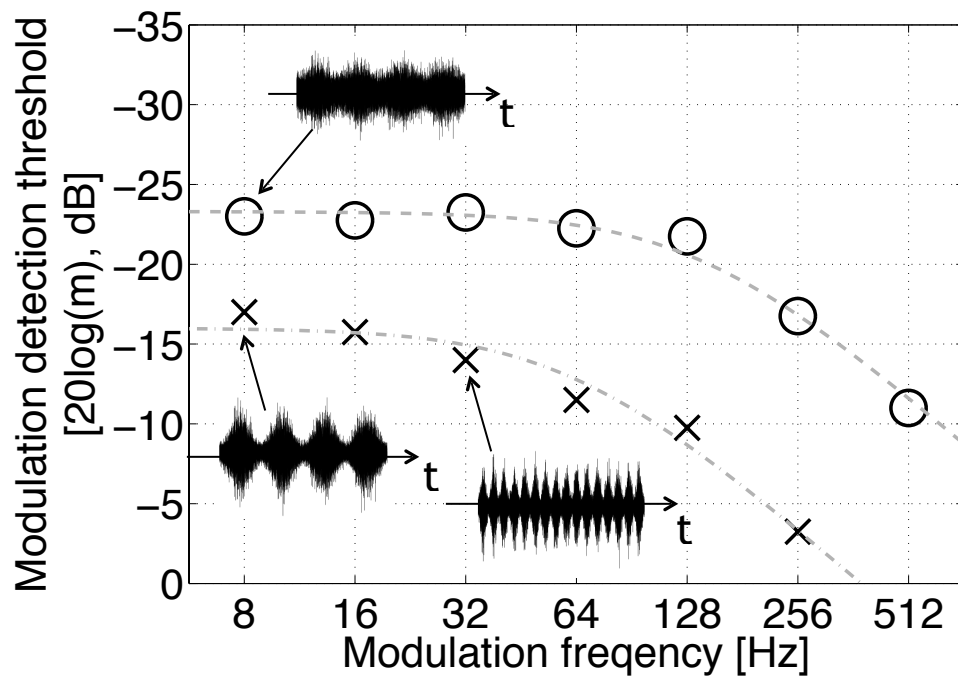


図 2.1: TMTF の例。縦軸は各変調周波数における変調度の検知閾であり、横軸は変調周波数である。縦軸は、TMTF がローパス特性近似できることを示すために反転している。○は健聴者の変調度の検知閾を、×は難聴者の検知閾を示している。破線は健聴者の結果から推定したローパスフィルタ特性を、一点鎖線は難聴者の結果から推定したローパスフィルタ特性を示している。また、図の波形は、各点における振幅変調音のイメージを示している。

あった。もし、5回の検知閾測定結果から TMTF が推定できたとしても、25 分程度（各変調周波数 5 分）と、自覚的測定としては比較的長い測定時間を要する。そのため、TMTF を臨床現場や補聴器フィッティング現場で測定して応用につなげることは難しかった。Shen らは、Bayesian adaptive procedure を使用して測定時間を約 20 分に短縮する TMTF 測定法を提案している [52]。しかし、難聴者の多くは高齢者のため、短時間の測定でなければ、疲労や集中力の低下から正確な測定ができなくなる可能性が考えられる。加えて、臨床現場や補聴器フィッティング現場では、時間分解能の測定だけでなくオーディオグラムや語音明瞭度の測定も必要となるため、一つの聴覚指標の測定は 10 分程度で測定ができることが好ましい。

2.4 本研究による TMTF 測定法

本研究の目的は、臨床現場や補聴器フィッティング現場で難聴者個々の TMTF を把握できるようにすることである。そこで、本研究では、短時間で TMTF を推定できる方法を提案する。これを解決する一つの方法として、測定条件を削減することが考えられる。もし、どのような被験者でも TMTF が式 2.1 で表現できる、つまり 2 つのパラメータで表現できるのであれば、これらパラメータを直接推定できる測定点を検討することで、TMTF の測定時間の短縮に繋がる。そこで、本研究では、2 つの測定点のみで TMTF を推定する方法を提案し、その妥当性を示す。

2.4.1 2 測定点で TMTF を推定することの問題点

2 測定点で TMTF を推定することを考えると、必要となる測定条件は、低変調周波数における変調度の検知閾と、 f_{cutoff} よりも高い変調周波数における変調度の検知閾である。低変調周波数における変調度の検知閾は、様々な難聴者の測定結果のうち最も低い f_{cutoff} よりも十分に低い変調周波数における検知閾を測定することで推定可能であると考えられる。しかし、高変調周波数における変調度の検知閾は、未知の f_{cutoff} 以上の変調周波数を指定しなければいけないため、測定することは容易ではない。

例えば、図 2.1 に示す健聴者と難聴者の結果について考える。まず、健聴者の結果（ $f_{cutoff}=137.8$ Hz）に基づいて、512 Hz の変調周波数を選択することを考える。とこ

ろが、図 2.1 に示した難聴者では、変調周波数 512 Hz の変調度の検知閾が例え 100 % 変調 ($20 \log_{10}(m) = 0$) であっても知覚できないため、測定不可能となり、 f_{cutoff} を推定できない。一方、難聴者の結果 ($f_{cutoff}=61.1$ Hz) に基づいて、変調周波数を 128 Hz のように低く設定することを考える。この場合、難聴者は推定可能となる。しかし、健聴者の場合、設定された変調周波数は f_{cutoff} よりも低い値であるため、測定できたとしても、さらに低い変調周波数における変調度の検知閾とほとんど同じ検知閾となっている。そのため、 f_{cutoff} を推定することが困難である。これら 2 名の f_{cutoff} を同じ変調周波数における変調度の検知閾を用いて推定することを考えると、変調周波数は 256 Hz を用いる必要がある。しかし、 f_{cutoff} がさらに低下している難聴者では、256 Hz でも測定不能である可能性も考えられる。そのため、 f_{cutoff} が事前に未知の状態、推定のために必要な変調周波数を設定することは困難である。

2.4.2 問題の解決策

この問題を解決するため、変調度を固定して、変調周波数の検知閾を測定することで、 f_{cutoff} よりも高い変調周波数の検知閾を測定することを考えた。図 2.1 に示す健聴者の例 ($L_{ps} = -23.3$ dB および $f_{cutoff} = 137.8$ Hz) を用いて説明する。この健聴者の場合、 L_{ps} より大きい変調度 (例えば -11 dB) では、低い変調周波数 (例えば 8 Hz) の振幅変調は容易に検出可能である。そこで、変調度を -11 dB といった L_{ps} より大きい変調度に固定し、変調周波数を低い値から増加させることを考える。この場合、変調周波数が f_{cutoff} に近づくにつれて徐々に検出しにくくなり、TMTF と交わる変調周波数 (この場合 512 Hz 付近) が検知閾となるはずである。このようにして得られる検知閾の変調周波数 (約 512 Hz) は、 f_{cutoff} ($= 137.8$ Hz) よりも大きくなるため、第 2.4.1 節に述べた問題を解決できる。そこで、このように測定される変調周波数の検知閾と低変調周波数で従来通り測定した検知閾の 2 測定点から TMTF を推定する二点法 (以下 two-point method) を提案する。提案する測定手順は以下の通りである。また、図 2.2 にこの測定手順のイメージ図を示す。

- 従来の研究から、健聴者及び難聴者全ての f_{cutoff} の推定値よりも、さらに十分低い変調周波数 f_{α} (単位 Hz, 以下の f_* も同様) を決定する。

- 従来法と同様に変調度を変化させながら変調周波数 f_α における検知閾である L_α (単位 dB, 以下の L_* も同様) を測定し, 式 2.2 により peak sensitivity (L_{ps}) を推定する。

$$L_{ps} = L_\alpha \quad (2.2)$$

- L_{ps} よりも大きい値の変調度と固定して変調周波数を測定するため, L_{ps} からの程度大きくするかを, バイアス L_β として決定する。
- $L_\alpha + L_\beta$ の変調度における変調周波数を増加させることにより, 変調周波数の検知閾である f_β を測定する。
- 測定された2つの検知閾 L_α および f_β を以下の式 2.3 に代入することにより, カットオフ周波数 (f_{cutoff}) を推定する。

$$L_\alpha + L_\beta = L_\alpha - 10 \log_{10} \left(\frac{1}{1 + \left(\frac{f_\beta}{f_{cutoff}} \right)^2} \right),$$

$$f_{cutoff} = f_\beta (10^{\frac{L_\beta}{10}} - 1)^{-\frac{1}{2}} \quad (2.3)$$

ただし, この変調度を固定して変調周波数の検知閾を測定するタスクは, 変調周波数を固定して変調度を変化させて検知閾を測定する従来法と異なる。また, 測定のために設定する f_α , L_β は経験的に決定するもので, 本研究では第 2.5.4 節で説明する値とした。

2.5 実験

Two-point method の妥当性と有効性を評価するために, 従来法と two-point method で得られる L_{ps} と f_{cutoff} を比較した。

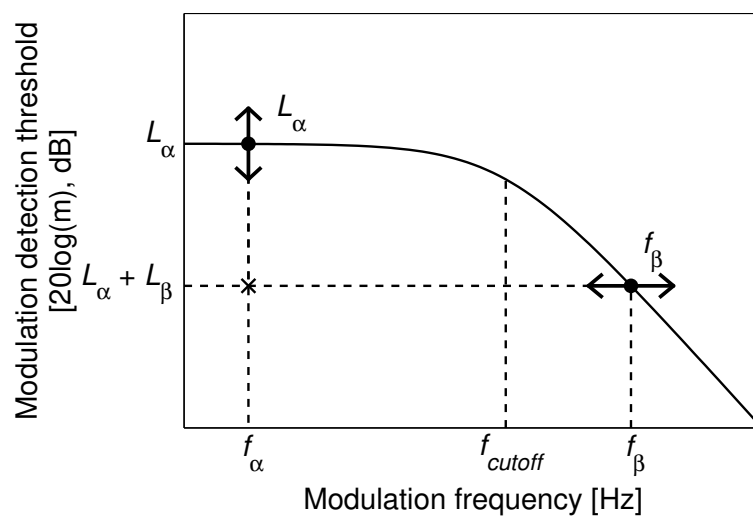


図 2.2: Two-point method における測定イメージ。縦軸は、図 2.1 同様に反転している。詳細は、第 2.4.2 項参照のこと。

2.5.1 被験者

健聴者 26 名と難聴者 21 名を対象とした。健聴者の年齢は 21～43 歳（平均 31.4 歳）であり、250, 500, 1000, 2000, 4000 Hz の聴力レベルは全周波数 20 dBHL¹以下であった。難聴者は、慶應義塾大学病院外来の加齢性難聴者で、年齢は 59～86 歳（平均 76.7 歳）、平均聴力レベルは四分法で 46.3～78.8 dBHL（平均 62.3 dB）であった。難聴者各々の年齢、性別、測定耳、聴力レベルを表 2.1 に示す。これらの測定は、慶應義塾大学病院の倫理委員会の承認を得て、十分なインフォームド・コンセントを行い同意がとれた方のみを対象に行った。

2.5.2 刺激音および測定装置

変調を与えたキャリア信号は 20 - 14000 Hz の広帯域ノイズとし、振幅変調音の長さは 500 ms で、開始部と終端部に 2.5 ms の cos 窓を掛けた。刺激音は、PC よりオーディオインタフェース (Roland QUAD-CAPTURE) を介し、被験耳にヘッドホンにて提示した。

健聴者に対する測定は、リオン株式会社の防音室にて実験を行なった。提示音圧レベルは 60 dB SPL で、ヘッドホンは SONY MDR-V6 を用いた。難聴者に対する測定は、慶應義塾大学病院の防音室にて実験を行なった。難聴者の場合、音圧レベルを聴力レベルによらず一定にすると、刺激音が聞こえない可能性が考えられる。振幅変調の閾値は、刺激の全体的なレベルが低いと上昇するが、TMTF の形状は刺激音のレベルにあまり依存しないと言われている [34]。そのため、提示音圧レベルは 20 dB SL とし、ヘッドホンは SENNHEISER HD 360PRO を用いた。

2.5.3 手順

実験手順を習得してもらうため、練習課題として変調周波数 8 Hz における変調度の検知閾の測定を行なったのちに、従来法、two-point method の測定を行った。実験の順番は、健聴者 26 名のうち 16 例 (Group1) および難聴者全例では、従来法、two-point

¹Hearing level の略。聴覚閾値に用いられる単位で、雑音のない環境で正常聴力の成人が聞こえる最小の音圧レベルの平均値を 0dB HL とした単位。JIS T1201-1 で規定されている。

表 2.1: 難聴被験者の測定耳, 年齢および聴覚閾値

被験者	耳	年齢	聴覚閾値						
			125	250	500	1000	2000	4000	8000
HI#1	R	72	30	35	35	50	65	55	70
HI#2	R	79	50	65	55	40	55	55	75
HI#3	L	66	45	55	55	55	60	65	65
HI#4	R	80	65	65	60	65	70	75	80
HI#5	L	82	45	45	45	55	65	70	80
HI#6	R	68	50	60	55	55	60	55	75
HI#7	R	79	30	40	50	55	60	65	75
HI#8	L	78	60	65	60	55	60	65	85
HI#9	L	86	70	70	70	65	75	70	85
HI#10	L	83	70	70	65	65	70	65	70
HI#11	R	85	60	60	55	60	65	75	85
HI#12	R	86	40	50	45	45	45	50	85
HI#13	R	59	30	25	50	45	55	55	70
HI#14	R	78	60	70	70	75	90	80	85
HI#15	L	66	70	85	80	75	80	75	85
HI#16	L	84	60	65	60	55	60	75	85
HI#17	R	72	65	70	70	75	80	75	100
HI#18	R	71	60	55	55	55	65	55	85
HI#19	L	75	55	45	45	55	70	70	85
HI#20	R	80	35	40	45	55	70	70	85
HI#21	R	82	35	45	50	80	95	90	80

method の順に測定を行なった。また、残りの健聴者 10 名 (Group2) は、順序効果を調べるために、two-point method, 従来法の順に測定を行なった。閾値決定は、1up-2down の変形上下法、3 肢強制選択法 (3AFC) [53] を用いた。測定は、reversal が 12 回起こるまで行い、最後 8 回の reversal の平均の値を閾値とした。変調度の検知閾の測定の場合、変調度は 0 dB からはじめ、ステップサイズは、はじめ 4 回の reversal は 4 dB, 残り 8 回の reversal は 2 dB とした。一方、変調周波数の検知閾の測定の場合、変調周波数は 8 Hz からはじめ、ステップサイズは、はじめ 4 回の reversal は 2 octave, 残り 8 回の reversal は 1 octave とした。全被験者において、応答後には、正解のフィードバックは行わなかった。

また、測定時間を短縮するために、検知閾は、1 回のみの測定結果を用いた。従来法において、被験者が特定の変調周波数に対して変調度 0 dB で誤った応答を 3 回行なった場合、測定はこの変調周波数で中止し、それ以上高い変調周波数の測定は行わなかった。

2.5.4 測定条件

TMTF は通常、変調周波数 8, 16, 32, 64, 128, 256, 512 Hz の 7 点において測定される [52]。そこで、従来法については、この 7 つの検知閾を低い変調周波数から順に測定し、測定結果から式 2.1 を最小二乗近似にて適合させ、 L_{ps} , f_{cutoff} を推定した。もし閾値測定が中止された場合、測定できた点数から、 L_{ps} , f_{cutoff} を推定した。

Two-point method では、 L_{ps} , f_{cutoff} を推定するためには、変調周波数 f_{α} とバイアス L_{β} が必要となる。本実験で用いた変調周波数 f_{α} は、8 Hz とした。また、 f_{cutoff} を推定するためには、バイアス L_{β} は 3 dB より十分大きい値である必要がある。本実験では、 L_{β} は L_{α} の絶対値の半分の値とした。つまり、式 2.2 から、 $L_{\beta} = |L_{\alpha}|/2 = |L_{ps}|/2$ となり、これを式 2.3 に代入することで、 f_{cutoff} は以下の式で計算できる。

$$f_{cutoff} = f_{\beta}(10^{-\frac{L_{\alpha}}{20}} - 1)^{-\frac{1}{2}} \quad (2.4)$$

2.6 結果

TMTFのパラメータである L_{ps} , f_{cutoff} を, 従来法およびtwo-point methodで測定し, 推定した。以降, 従来法で推定した L_{ps} , f_{cutoff} を L_{ps_C} , f_{cutoff_C} , two-point methodで推定した L_{ps} , f_{cutoff} を L_{ps_T} , f_{cutoff_T} として記述する。

表 2.2, 2.3 に L_{ps_C} , f_{cutoff_C} , L_{ps_T} , f_{cutoff_T} および測定有効点数を示す。表 2.2, 2.3 の 2 行目より, 従来法において変調度が 100%においても正解できずに閾値測定を中止した難聴被験者は, 変調周波数 128 Hz で 2 名 (以降 HI₄ 群), 256 Hz で 3 名 (以降 HI₃ 群), 512 Hz で 12 名であり (以降 HI₂ 群), 全検知閾測定が可能であった被験者は全健聴者 (以降 NH 群) と難聴者 4 名 (以降 HI₁ 群) であった。一方, two-point method については, 全被験者において第 2.4 節で示した変調度および変調周波数の検知閾が得られた。

表 2.2 より, 推定された健聴者の L_{ps_C} は -25.8 から -16.6 dB (平均 -21.8 dB), f_{cutoff_C} は 85.3 から 318.0 Hz (平均 159.5 Hz), L_{ps_T} は -26.0 から -15.8 dB (平均 -22.3 dB), f_{cutoff_T} は 88.4 から 323.2 Hz (平均 153.3 Hz) の範囲であった。また, 表 2.3 より, 難聴者の L_{ps_C} は -23.8 から -11.4 dB (平均 -18.5 dB), f_{cutoff_C} は 19.7 から 103.0 Hz (平均 52.5 Hz), L_{ps_T} は -23.8 から -11.5 dB (平均 -19.0 dB), f_{cutoff_T} は 19.6 から 108.2 Hz (平均 55.6 Hz) の範囲であった。各被験者の検知閾および TMTF 形状は, 付録 A を参照されたい。

2.6.1 従来法で得られた測定結果

健聴者において, 従来法で推定された L_{ps_C} および f_{cutoff_C} の平均値はそれぞれ, -21.8 dB, 159.5 Hz であった。これらの結果は, 先行研究で健聴者で測定された結果 (-23.9 dB, 140.5 Hz) [52] と同様であった。

これら 2 つの指標を用いるためには, 測定結果がローパスフィルタの形状の特徴を持つ必要がある。そこで, 測定ができた最大の変調周波数によって分割した難聴者群と健聴者群 (HI₁, HI₂, HI₃, HI₄, NH 群) それぞれについて, 検知閾の平均値を計算した。結果を, 図 2.3 に示す。図より, この 5 つのグループそれぞれの検知閾の曲線は, ローパス特性を示していることがわかる。

表 2.2: 従来法および two-point method を用いた健聴者の測定結果および測定時間。2 行目の有効点数は、測定ができた変調周波数の数を示す。つまり、7 は 8~512Hz の全 7 周波数で有効な検知閾が測定できた被験者である。

	有効 点数	従来法				Two-point method				
		L_{ps_C} [dB]	f_{cutoff_C} [Hz]	測定時間 [分]	fitting error	L_{ps_T} [dB]	f_{cutoff_T} [Hz]	測定時間 [分]		
								L_α	f_β	合計
NH#1	7	-21.4	164.4	41	1.89	-24.5	148.6	6	5	11
NH#2	7	-22.3	146.6	35	2.20	-23.3	132.9	5	5	10
NH#3	7	-23.3	137.8	35	0.54	-23.3	132.9	6	3	9
NH#4	7	-23.3	86.4	40	0.81	-23.3	121.8	5	5	10
NH#5	7	-23.7	101.2	40	1.11	-23.3	94.0	6	4	10
NH#6	7	-25.0	110.7	33	1.71	-24.5	88.4	5	4	9
NH#7	7	-22.6	141.3	32	1.29	-22.3	137.9	7	4	11
NH#8	7	-22.9	86.7	34	0.79	-23.8	131.4	6	4	10
NH#9	7	-21.5	171.8	43	1.74	-22.3	195.0	5	5	10
NH#10	7	-22.1	166.3	46	0.53	-21.8	249.8	5	5	10
NH#11	7	-21.6	168.0	39	0.95	-20.5	174.7	5	5	10
NH#12	7	-19.8	150.9	23	0.63	-20.3	131.6	6	4	10
NH#13	7	-20.0	174.8	37	1.79	-20.5	146.9	5	5	10
NH#14	7	-23.0	98.7	24	1.32	-24.3	98.8	6	4	10
NH#15	7	-25.2	85.3	34	0.83	-26.3	90.7	5	4	9
NH#16	7	-23.9	112.8	39	0.73	-24.3	139.7	5	5	10
NH#17	7	-21.8	139.5	32	3.09	-21.8	96.9	5	3	7
NH#18	7	-22.5	195.0	36	1.48	-22.3	106.3	5	4	9
NH#19	7	-17.5	237.5	29	2.08	-20.8	219.5	5	5	10
NH#20	7	-17.0	318.0	30	1.11	-18.8	323.2	4	4	8
NH#21	7	-20.8	147.9	26	0.79	-23.3	223.5	3	3	6
NH#22	7	-21.4	249.7	51	0.97	-21.5	218.0	6	7	13
NH#23	7	-16.6	295.7	51	2.55	-15.8	92.1	4	5	9
NH#24	7	-21.8	115.5	38	2.26	-25.3	152.5	4	4	8
NH#25	7	-21.4	223.5	27	1.89	-19.3	221.3	3	4	7
NH#26	7	-25.8	120.1	34	2.48	-25.8	117.2	4	4	8

表 2.3: 従来法および two-point method を用いた難聴者の測定結果および測定時間。2 行目の有効点数は、測定ができた変調周波数の数を示す。つまり、7 は 8～512Hz の全 7 周波数で有効な検知閾が測定できた被験者であり、6, 5, 4 は、それぞれ、8～256 Hz, 8～128Hz, 8～64Hz の範囲の検知閾が測定できた被験者である。

	従来法					Two-point method				
	有効 点数	L_{ps_C} [dB]	f_{cutoff_C} [Hz]	測定時間 [分]	fitting error	L_{ps_T} [dB]	f_{cutoff_T} [Hz]	測定時間 [分]		
								L_α	f_β	合計
HI#1	7	-21.2	94.7	38	0.99	-22.3	66.4	5	7	12
HI#2	7	-21.2	65.3	40	1.37	-20.3	65.8	5	5	10
HI#3	7	-20.7	65.8	37	1.49	-21.3	53.2	7	6	13
HI#4	7	-18.6	80.9	38	1.94	-16.3	85.7	5	5	10
HI#5	6	-15.2	68.9	36	1.80	-17.5	108.2	5	5	10
HI#6	6	-16.0	61.1	38	0.90	-20.3	60.3	6	4	10
HI#7	6	-23.8	36.8	42	0.71	-23.8	46.5	8	4	12
HI#8	6	-22.8	36.2	40	0.97	-23.3	41.5	6	4	10
HI#9	6	-22.4	43.3	40	1.20	-20.8	38.6	5	5	10
HI#10	6	-19.9	37.7	38	1.04	-19.8	59.5	5	4	9
HI#11	6	-18.2	75.4	41	0.82	-20.5	80.1	6	5	11
HI#12	6	-18.4	48.5	41	1.11	-19.3	63.3	6	5	11
HI#13	6	-20.3	43.7	31	1.01	-21.3	34.5	5	5	10
HI#14	6	-13.7	103.0	37	1.65	-16.3	78.6	5	4	9
HI#15	6	-20.5	47.8	38	1.83	-20.5	43.7	6	5	11
HI#16	6	-19.8	30.2	39	1.04	-20.8	35.4	7	4	11
HI#17	5	-15.4	37.3	38	0.58	-16.5	80.1	6	5	11
HI#18	5	-16.8	36.4	33	1.35	-16.3	37.7	6	4	10
HI#19	5	-19.7	43.5	31	0.48	-19.3	31.7	6	5	11
HI#20	4	-12.9	19.7	25	0.93	-12.8	19.6	5	5	10
HI#21	4	-11.4	26.9	27	0.81	-11.5	37.5	5	5	10

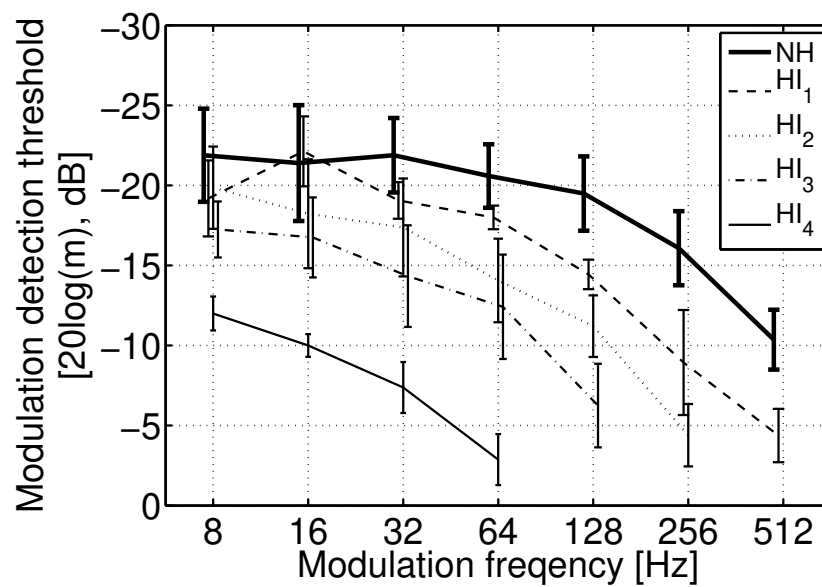


図 2.3: グループ毎の検知閾の平均値と標準偏差。太線が健聴者，細線が難聴者の結果を示す。縦軸は各変調周波数における変調度の検知閾の平均値であり，図 2.1 同様に反転している。縦棒は標準偏差を示す。

L_{ps} および f_{cutoff} は、測定結果から式 2.1 を最小二乗近似にて適合させることにより推定した。表 2.2, 2.3 の 6 列目に、各被験者のフィッティング誤差を示す。NH 群は平均 1.44 dB (標準偏差 0.71 dB), HI_1 群は平均 1.45 dB (標準偏差 0.39 dB), HI_2 群は平均 1.17 dB (標準偏差 0.38 dB), HI_3 群は平均 1.80 dB (標準偏差 0.48 dB), HI_4 群は平均 0.87 dB (標準偏差 0.08 dB) である。これら被験者群のフィッティング誤差は、最大でも HI_1 群の 1.45 dB と小さい。これは、 L_{ps} の被験者間のばらつきよりも小さいため、十分良い精度で推定できているものと考えられる。

2.6.2 従来法と two-point method で得られた L_{ps} と f_{cutoff} の差

提案した two-point method の妥当性を調べるために、従来法と two-point method で推定されたパラメータがどの程度一致しているかを検討する。図 2.4 左上図に、従来法と two-point method で測定した L_{ps} の相関図を示す。健聴者の結果は○印で、難聴者の結果は×印で示している。図より、相関係数は 0.91 ($t(45) = 14.3, p = 2.5 \times 10^{-18}$) であり、有意水準 1 % で有意な相関が認められた。次に、 f_{cutoff} について検討する。 f_{cutoff} はオクターブスケールの値 (つまり $\log_2 f_{cutoff}$) を用いて検討した。これは、TMTF の変調周波数は、対数軸上にプロットされており、また本実験で測定した変調周波数の検知閾で用いたステップサイズも対数ステップで測定したためである。図 2.4 右上図に、従来法と two-point method で測定した f_{cutoff} の相関図を示す。相関係数は、0.89 ($t(45) = 13.2, p = 4.0 \times 10^{-17}$) であり、有意水準 1 % で有意な相関が認められた。

この有意な相関が認められた結果は、必ずしも本研究で用いた 2 つの測定方法で得られた推定値が一致しているということを示しているわけではない。この有意な相関が認められたことで、偶然誤差が認められないことは明らかになったが、系統誤差については検討できていないためである。系統誤差とは、真の値からの系統的な乖離のことで、加算誤差と比例誤差の 2 つに分けられる。この加算誤差とは、真の値の大小に関わらずに特定の方向に生じる誤差のことで、比例誤差とは、真の値の大きさに比例して大きくなる誤差である [54]。

そこで、比例誤差、加算誤差について、Bland-Altman 分析 [55] に基づいて評価した。図 2.4 左下図に L_{ps} における Bland-Altman plot, 右下図に f_{cutoff} における Bland-Altman plot を示す。比例誤差は、2 つの方法で推定された値の差がゼロと比較して、

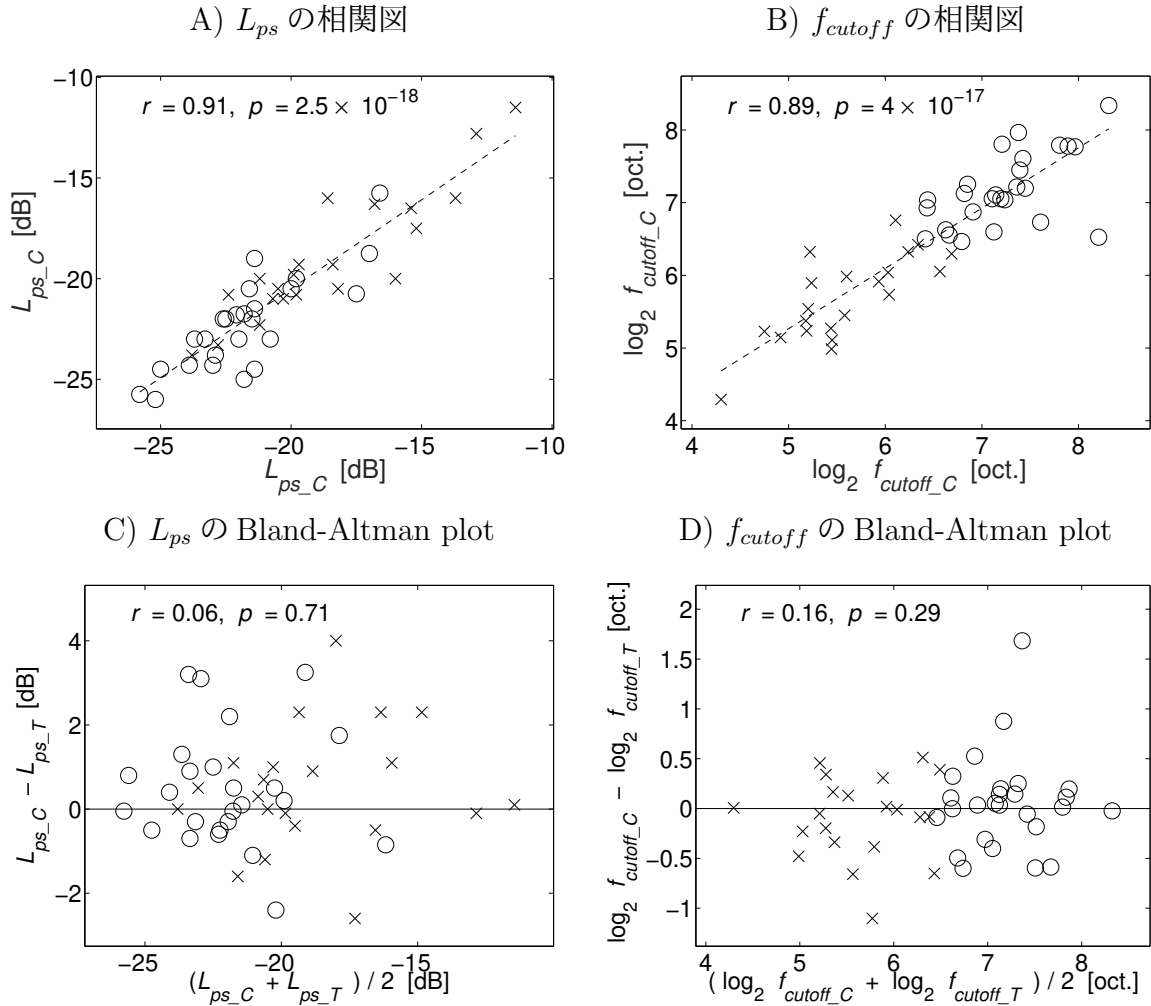


図 2.4: 従来法と two-point method で推定したパラメータの相関図（上図）及び Bland-Altman plot（下図）。左図は L_{ps} の結果，右図は f_{cutoff} の結果を示す。また，○印が健聴者の結果，×印が難聴者の結果を示す。

大きく異なるかを調べることによって評価した。もし、特定の方向に誤差が生じていれば、2つの測定結果の差がゼロと比べて有意差が認められるはずである。t検定 ($\alpha = 0.01$) の結果より、ゼロと比較して $L_{ps_C} - L_{ps_T}$ ($t(46) = 2.25, p = 0.03$) および $\log_2 f_{cutoff_C} - \log_2 f_{cutoff_T}$ ($t(46) = -0.19, p = 0.85$) 共に有意差が認められなかった。これらの結果は、2つのパラメータに固定された偏りがなかったことを示している。つまり、加算誤差は存在しないことがわかる。

次に、比例誤差を評価する。比例誤差を確認するため、2つの推定結果の平均 ($(L_{ps_C} + L_{ps_T})/2$ または $(\log_2 f_{cutoff_C} + \log_2 f_{cutoff_T})/2$) と差 ($(L_{ps_C} - L_{ps_T})$ または $(\log_2 f_{cutoff_C} - \log_2 f_{cutoff_T})$) との間の相関関係を調べた。2つの推定結果の平均を真の値と仮定すると、もし相関が認められれば、真の値の大きさに比例した誤差が存在することになる。結果、 L_{ps} の場合、相関係数は 0.06 ($t(45) = 0.37, p = 0.71$)、 $\log_2 f_{cutoff}$ の場合、相関係数は 0.16 ($t(45) = 1.07, p = 0.29$) となり、両パラメータ共に相関は見られなかった。そのため、比例誤差は存在しないことがわかった。

以上の結果より、two-point method で測定した結果から得られる推定値は、偶然誤差および系統誤差が認められず、従来法から得られる推定値に対してよく一致していることがわかった。そのため、第 2.5.4 項で述べた L_α および f_β をパラメータとした two-point method を用いることにより、 L_{ps} および f_{cutoff} を従来法と同程度の精度で推定できることがわかった。

2.6.3 推定されたパラメータの誤差範囲

2つの測定結果が結果がよく一致することはわかったが、測定方法を置き換えるにあたり、どの程度の誤差を有するかを理解しておく必要がある。そこで、従来法で推定された結果を真値とした場合の two-point method で推定したパラメータの誤差範囲を算出する。本研究では、Bland-Altman 分析 [55] で用いられている $d \pm 2s$ を誤差範囲とした。ここで、 d は 2つのパラメータの差の平均、 s は差の標準偏差を示している。まず、 L_{ps} の誤差範囲は、 $-2.3 \sim 3.3$ dB ($d = 0.5$ および $s = 1.4$) であった。この値は、本実験で得られた最小の L_{ps} (-11.4 dB) と比べて十分に小さい。一方、 $\log_2 f_{cutoff}$ の誤差範囲は、 $-0.91 \sim 0.89$ octave ($d = -0.01$ および $s = 0.45$) であった。従って、誤差は 1 オクターブ未満であり、変調度の検知閾測定で用いたステップサイズ (1 octave) と

比べても十分に小さい。

2.6.4 測定時間

提案した two-point method は従来法に比べてどの程度測定時間が短縮できるかを評価する。表 2.2, 2.3 に、従来法と two-point method の測定時間を示す。NH, HI₁, HI₂, HI₃, HI₄ 群の従来法の測定時間の平均はそれぞれ、36, 38, 38, 34, 26 分であった。表 2.2, 2.3 より、NH, HI₁, HI₂, HI₃, HI₄ 群の有効点数はそれぞれ、7, 7, 6, 5, 4 点である。実際の測定では、測定不能になった点も測定は実施しているため、測定実施した点数は、NH, HI₁, HI₂, HI₃, HI₄ 群でそれぞれ、7, 7, 7, 6, 5 点となる。そのため、HI₃, HI₄ 群では、他の群に比べ、測定した点数が少ない。この測定点数の差が、平均測定時間に現れていると考えられる。また、同じ測定点数である NH, HI₁, HI₂ 群を比較すると、特に NH 群の測定時間が短いことがわかる。これは、健聴者の方が難聴者よりも年齢が若く、応答が早いためだと考えられる。一方、two-point method の平均測定時間は、全てのグループで 10 分程度であった。これは、two-point method は 2 つの検知閾の測定しか必要としないためであると考えられる。そのため、two-point method を用いることで、従来法の約 1/3 である 10 分程度で TMTF のパラメータを推定できることがわかった。また、Shen ら [52] により提案されている Bayesian adaptive procedure を用いた測定に要する時間（約 20 分）よりも短い。

2.7 考察

2.7.1 測定の順序効果

測定順序の効果を調べるために、順序が異なる群（Group1 および Group2）で推定されるパラメータの差異について検討した。Group1 は先に従来法を測定した群であり、対応する被験者は NH#1～NH#16 である。一方、Group2 は NH#17～NH#26 である。図 2.5 に、4 つの条件に対する L_{ps} （右図）と f_{cutoff} （左図）の値を示す。Group1 の従来法の測定結果を Cnv1, two-point method の測定結果を TPM2, Group2 の two-point method の測定結果を TPM1, 従来法の測定結果を Cnv2 としている。

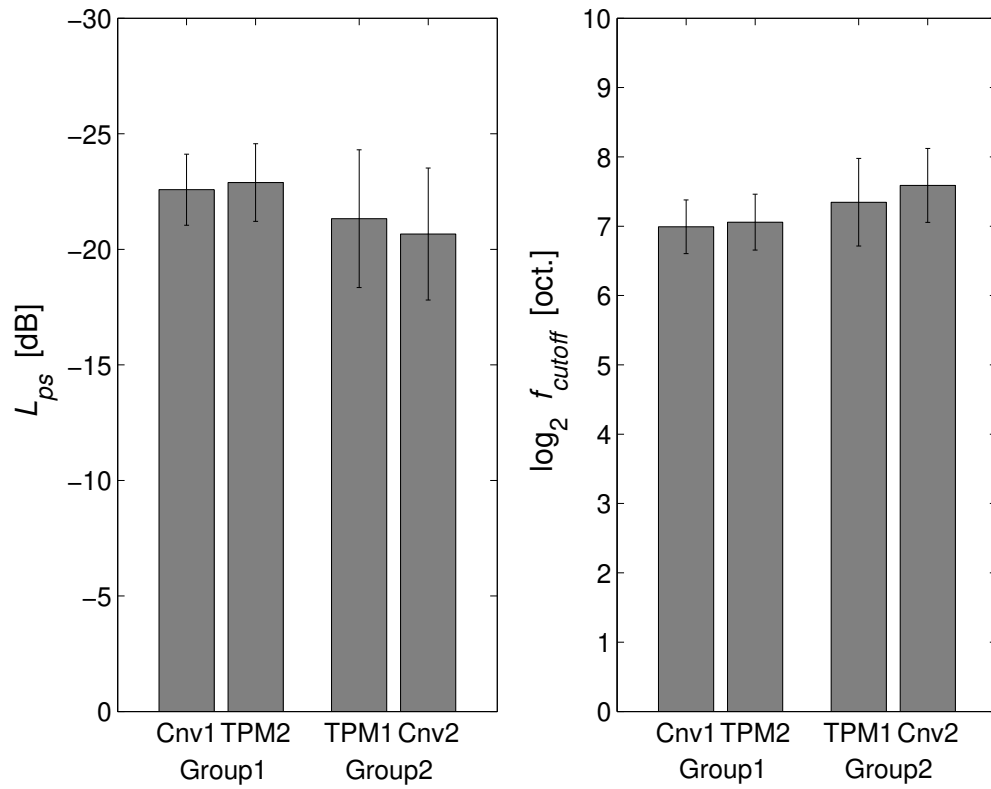


図 2.5: 健聴被験者における従来法, two-point method から推定された L_{ps} (左図) および f_{cutoff} (右図)。Group1 が従来法 (Cnv1), two-point method (TPM2) の順に測定を行なった被験者群で, Group2 が two-point method (TPM1), 従来法 (Cnv2) の順に測定を行なった被験者の群を示す。棒グラフが平均値, 縦棒が標準偏差を示す。

これら結果に差があるかを調べるために、被験者群（Group1, Group2）と測定順序（1回目に測定, 2回目に測定）を要因とした分散分析を行なった。結果, L_{ps} については、被験者群の主効果 ($F(1, 48) = 7.75, p = 0.008$) は有意差が認められたものの、測定順序の主効果 ($F(1, 48) = 0.08, p = 0.776$)、相互作用 ($F(1, 48) = 0.6, p = 0.441$) では有意差は認められなかった。また, $\log_2 f_{cutoff}$ においても、被験者群の主効果 ($F(1, 48) = 10.64, p = 0.002$) に有意差が認められたものの、測定順序 ($F(1, 48) = 1.3, p = 0.260$)、相互作用 ($F(1, 48) = 0.42, p = 0.520$) では有意差は認められなかった。従って, L_{ps} および $\log_2 f_{cutoff}$ で、測定順序における有意な差が認められないため、順序効果はないことがわかる。

2.7.2 測定のタスク難易度

提案した two-point method では、従来法と同様に変調周波数を f_α と固定した場合の変調度の検知閾 L_α の測定と、変調度を $L_\alpha + L_\beta$ と固定し、変調周波数を変化させることによって得られる変調周波数の検知閾 f_β の測定が必要となる。これらの測定に要する時間は、表 2.2, 2.3 より, L_α の場合 6 分程度, f_β の場合 5 分程度であった。変調周波数の検知閾の測定は、従来の測定では実施されていない [16, 34, 36, 40–42, 47–51] が、従来測定されてきたタスクに要する測定時間と同等であった。測定時間がタスクの難易度と正の相関があるとすれば、変調周波数の検知閾の測定の難易度は従来法でも測定される変調度の検知閾の測定の難易度と比べ、少なくとも同程度以下であることがわかる。

2.7.3 許容誤差範囲

臨床現場で TMTF を用いた結果は一度も報告されていないため、従来法と two-point method の許容誤差を臨床的に検討することはできない。そこで、従来法での繰り返し測定を行い、許容誤差を検討した。本実験で測定を行った健聴者 16 名（第 2.7.1 項で記載した Group1）に対し、本実験で用いた手順で従来法の測定を 2 回行い、1 回目の測定と 2 回目の測定の差を、第 2.6.3 項で用いた範囲 ($d \pm 2s$) として評価した。結果、許容誤差範囲は, L_{ps} の場合 $-3.5 \sim 3.1$ dB ($d = 0.2, s = 1.6$)、 $\log_2 f_{cutoff}$ は $-0.7 \sim 1.1$

octave ($d = 0.18, s = 0.46$) となった。この範囲は、従来法と two-point method から得られたパラメータの差の範囲 ($L_{ps} : -2.3 \sim 3.3$ dB, $\log_2 f_{cutoff} : -0.91 \sim 0.89$ octave) と同程度であった。そのため、従来法と two-point method から得られたパラメータとの誤差は十分に小さいと考えられる。

2.7.4 測定条件の妥当性

刺激音の長さや搬送波、本研究で用いた two-point method のパラメータである変調周波数 f_α と変調周波数 L_β , TMTF の測定結果と被験者の年齢および聴力レベルの関係性について検討する。

刺激音の長さ

安定した測定を行うためには、振幅の変動が正弦波の 2 サイクルよりも長い刺激音を用いることが望ましい。それよりも短い持続時間の刺激音を用いると聴取者の判断に影響を与える可能性があり、十分な長さの刺激音を用いた場合に比べて、変動を知覚することが難しくなる可能性がある。この実験では、一番低い変調周波数が 8 Hz であったため、刺激の持続時間は 500 ms とした。

刺激音の搬送波

本実験では、刺激として用いた振幅変調雑音の搬送波としてホワイトノイズを用いた。もし、正弦波を搬送波として使用する場合、側帯波が変調音を知覚する別の cue となってしまう、TMTF がローパス特性を示さなくなる [56]。この cue は周波数分解能に関連するものであり、時間分解能を評価する際には除外する必要がある。そのため、提案した two-point method で用いる刺激音の搬送波は定常雑音であることが望ましいと考えられる。

変調周波数 f_α の選択

本研究では、 f_α を 8 Hz とした。図 2.3 をみると、HI₄ 以外のグループでは、変調周波数 8 Hz 付近の変調度の検知閾は平坦であったため、問題ないと考えられる。これ以

上小さい変調周波数を用いることを考えると、先に述べた通り、用いる刺激長を長く設定する必要がある。しかし、刺激長を長くしてしまうと、その分測定時間が長くなってしまう。そのため、これ以上小さい変調周波数を用いることは望ましくない。

バイアス L_β の選択

本実験では、 L_β は $L_\alpha/2$ の絶対値とした。理論的には、式 2.3 より、 L_β は 3 dB よりも十分に大きいことが重要である。式 2.3 より、推定誤差は、 L_β が増加するに従って減少する。そのため、本研究では L_α によって可変する値を用いたが、 L_α (つまり L_{ps}) が -6 dB より十分に大きければ、 $L_\beta = 6$ dB に固定することも可能だと考えられる。

年齢および聴力レベルとの関係性

本実験で実施した 2 つの測定結果から推定されたパラメータの差が、被験者の年齢および聴力レベルに関係するかを調査した。もし、関係性が認められた場合、two-point method による推定結果は特定の被験者のみに有効であり、臨床応用などには有用ではない可能性が考えられる。図 2.6 に、従来法および提案法で推定されたパラメータの差と被験者の年齢および聴力レベルの相関図を示す。ここで用いた聴力レベルは、表 2.1 より四分法を用いて算出した。結果、 $L_{ps_C} - L_{ps_T}$ と年齢との相関係数は -0.01 ($t(45) = 0.06, p = 0.95$)、 $L_{ps_C} - L_{ps_T}$ と聴力レベルとの相関係数は 0.01 ($t(45) = -0.05, p = 0.96$)、 $\log_2 f_{cutoff_C} - \log_2 f_{cutoff_T}$ と年齢との相関係数は -0.17 ($t(45) = -1.15, p = 0.25$)、 $\log_2 f_{cutoff_C} - \log_2 f_{cutoff_T}$ と聴力レベルとの相関係数は 0.17 ($t(45) = -1.15, p = 0.26$) となり、いずれも相関関係は認められなかった。そのため、提案した two-point method は健聴者や高齢難聴者において TMTF を推定できることがわかった。

簡易的な TMTF 測定方法の利点

Auditory neuropathy は、内有毛細胞、内有毛細胞と蝸牛神経間のシナプスおよび蝸牛神経のいずれかが障害されることによって引き起こされる。Zeng らは、auditory neuropathy に対して様々な心理物理的測定を行い、TMTF や GDT が健聴者に比べて

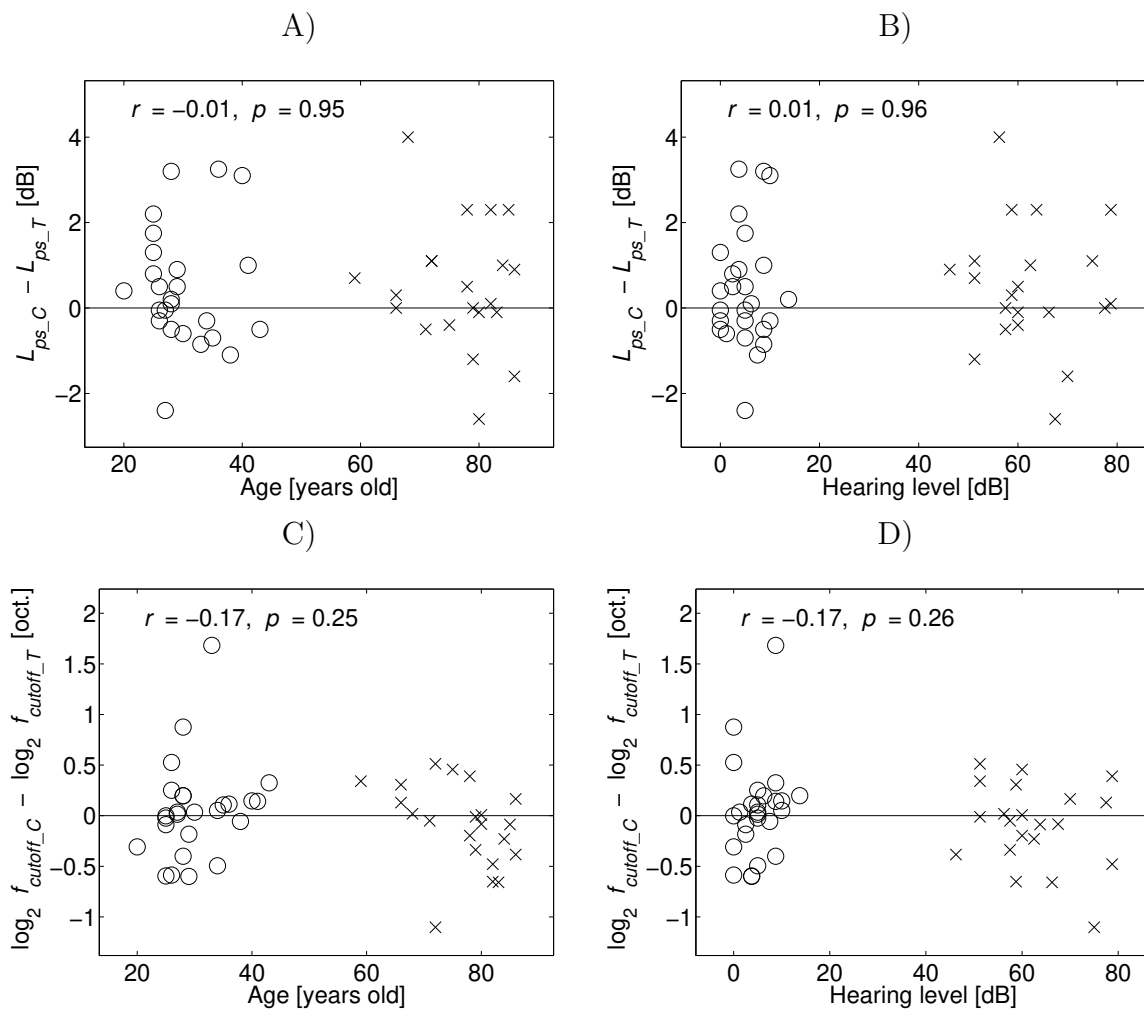


図 2.6: 従来法と two-point method で推定されたパラメータの差と年齢，聴力レベルの相関図。A は $L_{ps_C} - L_{ps_T}$ と年齢との相関図，B は $L_{ps_C} - L_{ps_T}$ と聴力レベルとの相関図，C は $f_{cutoff_C} - f_{cutoff_T}$ と年齢との相関図，D は $f_{cutoff_C} - f_{cutoff_T}$ と聴力レベルとの相関図を示している。また，○印が健聴者の結果，×印が難聴者の結果を示す。

低下していると報告した。この現象が起こる理由として、内有毛細胞のシナプスや神経伝達過程で生じる神経発火の同期性や伝達が障害されることによるものだとしている [16]。そのため、TMTF を測定することで、聴神経繊維の発火における不一致や伝達の障害を推定できるかもしれない。また、内有毛細胞と蝸牛神経間のシナプス障害である cochlear synaptopathy は、聴覚閾値の上昇が認められないにも関わらず、時間的符号化が悪くなると報告されている [9]。この cochlear synaptopathy は、第 1.1.3 節で述べた通り、オーディオグラムや OAE, ABR の wave-V といった臨床で応用されている指標では問題が認められない。しかし、この時間的符号化の悪化は、TMTF によって推定される時間分解能に影響する可能性が考えられる。そのため、本研究で提案した two-point method を用いて時間分解能指標である TMTF を推定することで、これらの病態を評価できる可能性がある。

また、補聴器フィッティング現場でも時間分解能を把握することは有用である可能性がある。現在、補聴器の初期フィッティングでは、例えば NAL-NL1 [57] といった補聴器フィッティング処方式を用いて、オーディオグラムから個々に適した利得や圧縮率を算出している。圧縮機能は、リクルートメント現象を補償するために、小さい音を大きく増幅するが大きい音はほとんど増幅しない。そのため、補聴器の出力のダイナミックレンジは低下する。時間分解能が低下すると、振幅包絡の変化に対する検知能力が低下すると考えられる。そのため、時間分解能の程度を考慮せずに圧縮率を決定してしまうと、より振幅包絡の変化が検知できなくなると考えられる。これを解消するためには、オーディオグラムだけではなく時間分解能指標も加味した補聴器フィッティング処方式を開発する必要があると考えられる。そのためには、補聴器フィッティング現場で時間分解能指標を測定する必要があるとあり、短時間で測定できる two-point method は有用であると考えられる。

2.8 本章のまとめ

本章では、時間分解能指標の一つである TMTF と、この TMTF の簡易測定法とその妥当性について述べた。TMTF は、1 次のバタワースフィルタを用いて近似することができるため、2 つのパラメータで表現できる。そのため、低変調周波数における変調度の検知閾と、その検知閾よりも大きい変調度における変調周波数の検知閾の 2 点を測定することで、TMTF 特性を推定できる可能性を示した。また、この提案法 (two-point method) の妥当性および有効性を評価するために、健聴者と難聴者において、従来法と two-point method を用いて TMTF を推定した。この 2 つの測定結果の間に偶然誤差および系統誤差の両方が認められないことを示した。また、この 2 つの測定結果の差は、繰り返し測定で見られる差同程度であり、妥当であることを示した。また、two-point method の測定時間は 10 分程度と、従来法の約 $1/3$ で測定できることから、臨床現場や補聴器フィッティング現場でも測定可能であることを示した。また、本研究で用いた two-point method のパラメータの妥当性および、刺激の長さ、搬送波について論じた。最後に、TMTF を臨床現場および補聴器フィッティング現場で測定する利点について述べた。

第3章

聴性脳幹反応の wave-I を強調できる刺激音

3.1 はじめに

本章では、臨床現場でシナプス間隙の障害の程度を把握するための検討を行う。内毛細胞と蝸牛神経のシナプス間隙の障害の度合いを評価する指標として、蝸電図や聴性脳幹反応（auditory brainstem response, ABR）の wave-I が挙げられる（第 1.3 節参照）。蝸電図は、鼓膜を穿刺し鼓室内に留置した電極から得られる。電位発生源（内毛細胞、蝸牛神経）のすぐ近くから誘導できるため、電位が大きく明瞭に波形が記録ができる利点がある反面、解剖学的知識や習熟が必要であり、鼓膜に刺入する際には被験者の痛みを取り除くため麻酔も必要となる。このように蝸電図は侵襲性があるため、臨床現場で広く測定することは容易ではない。一方、ABR は、頭皮上に配置した電極から得られるため、測定の実施は容易である。しかし、蝸牛神経の反応である wave-I は、臨床現場でよく用いられる wave-V に比べて反応が小さく、判別がつきづらい場合がある。また、測定環境によっては、生体ノイズや測定系に依存するノイズなどにより反応が埋もれてしまい、正確な結果が得られない可能性もある。蝸電図の問題である侵襲性を解消することは困難であるため、本研究では、ABR の wave-I を強調できる方法を検討する。

3.2 ABRとその先行研究

音刺激を与えて、頭皮上より誘発電位を記録すると、刺激後の時間経過とともに末梢系および中枢の聴覚伝導路で誘発された電位のデータが得られる。この最初の 10 ms に見られるのが聴性脳幹反応（ABR）である。ABR 測定では通常、刺激音としてクリックが用いられ、結果として 5-7 個のピークを持つ波形を得ることができる。これらピークは、発生が早い順に、wave-I, wave-II, wave-III, wave-IV, wave-V と名付けられている。図 1.5 に、60dBnHL¹のクリック刺激で誘発された反応を示す。発生部位については、様々な研究 [19–26] が行われており、表 3.1 のような報告がされている。この ABR は脳波（例えば、 α 波）などに比べて低振幅ではあるものの、安定性、再現性が良好で、覚醒、睡眠や意識レベルに無関係であることから、例えば他覚的聴力検査、蝸牛神経・脳幹の神経学的検査、術中モニターといった臨床に利用されている [18]。特に wave-V は、ABR で見られる波形の中でもっとも高振幅であることから、反応閾値（聴覚閾値）決定の目安となる [5]。

この ABR の wave-V の振幅を大きくするために、蝸牛遅延を考慮したチャープ信号を刺激音とすることが検討されてきた [43–45]。蝸牛遅延とは、高周波領域の基底膜での振動よりも低周波数領域での振動が遅れて開始する現象のことである。聴神経の反応もこれに応じて遅れる。この現象が発生する理由は、蝸牛において音刺激の振動は高周波数領域の基底部から低周波数域の蝸牛頂へ、基底膜の剛性やリンパ液の影響を受けながら伝わっていくためである。チャープ信号は、神経発火の同期性を最大化させるために、この遅延特性を補償するように作成された。Dau らは、De Boer らによって提案された蝸牛モデル [58] から得られる蝸牛遅延を補償するチャープ信号（"M-chirp"）を用いて検討した [43]。Fobel らは、Shera らによって測定された OAE の結果 [59] と、Neely らによって測定された純音を用いた ABR の潜時 [60] から得られるそれぞれの蝸牛遅延を補償するチャープ信号（"O-chirp", "A-chirp"）を用いて検討した [44]。Elberling らは、Don らによって測定されたローパス雑音を負荷したクリックを用いた ABR から得られた遅延特性 [61] を補償するチャープ信号（"CE-chirp"）を用いて検討した [45]。また、Elberling らは、蝸牛遅延のレベル依存を考慮したチャープ信号（"LS-chirp"）も提

¹ABR 検査に関して各検査施設において検査時の音刺激条件（検査機器、検査音波形、刺激間隔など）に対して決められた 0dB 規準値。検査音の中心周波数に関して聴力正常若年成人 5 名以上の最小可聴値の平均値をその検査施設のその検査条件の 0dB nHL という。

表 3.1: ABR 各波の発生部位に関する主な報告

		wave-I	wave-II	wave-III
Starr <i>et al.</i> [19]	1976	iCNe	CNu, TB, SO	
Stockard <i>et al.</i> [20]	1977	iCNe	PMJ	CP
橋本勲 [21]	1985	iCNe ^{a)}	iCNu	SOC
Markand <i>et al.</i> [22]	1994	iCNe	iCNu(+ iCNe ^{b)})	bSOC+TB
Møller [23]	1994	iCNe ^{a)}	iCNe ^{b)}	iCNu
和田伸一 [24]	2000	iCNe	iCNu	cSOC
Biacabe <i>et al.</i> [25]	2001	iCNe	iCNu	iCNu, cSOC
加我君孝 [26]	2002	iCNe	iCNu(+ iCNe ^{b)})	bSOC(c>i)

		wave-IV	wave-V
Starr <i>et al.</i> [19]	1976	LL,IC	
Stockard <i>et al.</i> [20]	1977	RP or MB	MB
橋本勲 [21]	1985	PAT	cIC
Markand <i>et al.</i> [22]	1994	IC	
Møller [23]	1994	SOC	cLL
和田伸一 [24]	2000	iNLL	cIC
Biacabe <i>et al.</i> [25]	2001	bSOC	LL and/or IC
加我君孝 [26]	2002	cSOC(+bNLL)	bIC(c>i)(+cNLL)

iCNe : 同側蝸牛神経, iCNe^{a)} : 同側蝸牛神経の末梢部分, iCNe^{b)} : 同側蝸牛神経の頭蓋内の部分, iCNe(b>a) : 同側蝸牛神経 (頭蓋内の部分の方が末梢部分よりも貢献), CNu : 蝸牛神経核, iCNu : 同側蝸牛神経核, SOC : 上オリーブ核群, cSOC : 対側上オリーブ核群, bSOC : 同側, 対側上オリーブ核群, bSOC(c>i) : 同側, 対側上オリーブ核群 (対側の方が同側よりも貢献), TB : 台形体, SO : 上オリーブ核, PMJ : 橋延髄移行部, CP : 橋尾側, RP : 橋吻側, MB : 中脳, LL : 外側毛体, cLL : 対側外側毛体, iNLL : 同側外側毛体核, cNLL : 対側外側毛体核, IC : 下丘, cIC : 対側下丘, bIC(c>i) : 同側, 対側下丘 (対側の方が同側よりも貢献)。

案している。特に、Elberling らが提案した刺激音（CE-chirp, LS-chirp）を用いた測定方法は、wave-V を強調できる方法として製品に搭載されている。

3.3 ABR の wave-I の反応を強調するための検討課題

ABR の wave-I の発生部位である蝸牛神経は wave-V の発生部位と言われている下丘や外側毛帯に比べて蝸牛に近いので、wave-V を強調できるチャープ信号を用いることで wave-I も強調できるはずである。しかし、Rodrigues らは、健聴者に対して CE-chirp とクリックを刺激とした ABR を測定した結果、CE-chirp を用いることで wave-V は強調されるものの、wave-I, III についてはむしろ反応が見えづらくなったことを報告している [62]。そのため、先行研究により提案されている O-chirp, A-chirp, CE-chirp, LS-chirp といった刺激音で、wave-I が強調できるかは不明である。そこで、本研究では、wave-I を強調できる刺激音を調査するために、製品化されている刺激音の中で遅延特性が大きい CE-chirp の遅延特性を上限とし、段階的に遅延特性を変化させた 10 種類 f 類のチャープ信号を用いて検討する。

3.4 刺激音

本研究では、wave-I を強調することを目的に、遅延特性の異なるチャープ信号を作成した。ここでは、作成したチャープ信号について述べる。

聴覚末梢系の遅延特性 $t_g(f)$ は、以下の式で近似表現できるとされている [63]。

$$t_g(f) = kf^{-d}, \quad (3.1)$$

ここで、 f は周波数、 k と d はデータに適合させるための定数である [60, 64]。刺激とするチャープ信号の遅延特性は、この聴覚系の遅延特性 $t_g(f)$ をキャンセルするように設計すれば良い。そこで、時間的に反転した特性とするために、 $-t_g(f)$ をチャープ信号の遅延特性とした。CE-chirp の場合、Don らが測定した結果 [61] から $k = 0.00920$, $d = 0.4356$ と設定されている。本研究では、この CE-chirp から段階的に遅延補正量が

小さくなるように設計したチャープ信号を用いるため、 k の値を $0.00920 \cdot n_k / 9$ とした。ただし、 n_k は 0～9 の整数である。また、 d は CE-chirp と同じ 0.4356 とした。つまり、 $n_k = 0$ の場合クリックであり、 $n_k = 9$ の場合 CE-chirp となる。図 3.1 の左図にチャープ信号によって補償される遅延特性を示す。図より、 n_k が小さくなるに連れて遅延特性が段階的に短くなっていることがわかる。

この遅延特性から、位相特性は Elberling らの文献に記載されている Eqs. 4, 5 [65] のように以下の式で導出される。

$$t_g = kf^{-d} = c\omega^{-d}, \quad (3.2)$$

$$\theta(f) = - \int t_g(f) d\omega + g = -c \frac{\omega^{1-d}}{1-d} + g \quad (3.3)$$

$$= \frac{-t_g(f)\omega}{1-d} + g = -2\pi \frac{k}{1-d} f^{1-d}, \quad (3.4)$$

ここで、 c は定数 ($= k \cdot (2\pi)^{-d}$)、 ω は角周波数、 g は定数である。本研究では Elberling ら [65] と同様に $g = 0$ と設定した。遅延特性 $\theta(f)$ を補償するチャープ信号の位相特性は $-\theta(f)$ となる。ここで、位相特性 $-\theta(f)$ を持ち、かつ振幅特性が一定な伝達関数 $H(f)$ は次のように得られる。

$$H(f) = \begin{cases} \exp(-j\theta(f)) & (0 \leq f \leq \frac{f_s}{2}) \\ H^*(f_s - f) & (\frac{f_s}{2} < f < f_s) \end{cases} \quad (3.5)$$

ただし、 f_s はサンプリング周波数、 H^* は H の複素共役である。このようにして得られる $H(f)$ を逆フーリエ変換することでチャープ信号の時間波形が得られる。図 3.1 の右図に作成したチャープ信号の波形を示す。

3.5 実験

ABR の wave-I を強調できる刺激音を見つけるために、遅延特性の異なる 10 種 f 類のチャープ音で誘発される ABR の測定を行った。

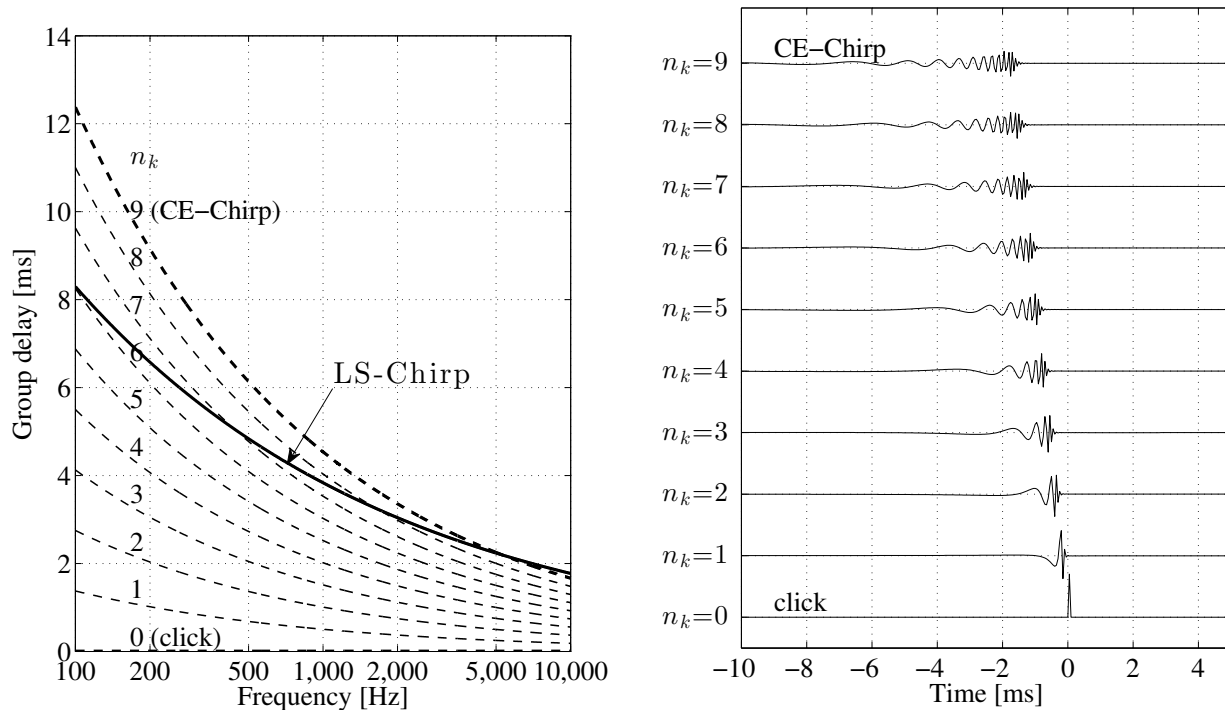


図 3.1: 遅延特性（左図）とこの遅延特性を補償するチャープ信号の波形（右図）。左図の点線は本実験で使用した遅延特性を示しており、下から $n_k = 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9$ の場合を示す。また、左図の実線は、Elberling らによって提案された 60 dBnHL における LS-chirp の遅延特性を示す。右図は、下から $n_k=0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9$ の場合の刺激波形を示す。また、右図の横軸は時間を示しており、0 ms はクリック提示のタイミングを示している。

3.5.1 被験者

健聴者 26 名を対象とした。被験者の年齢は 19-49 歳（平均 30.4 歳）であり，250, 500, 1000, 2000, 4000 Hz の聴力レベルは全周波数 20 dBHL 以下であった。これらの測定は，十分なインフォームド・コンセントを行い，同意がとれた方のみを対象に行った。

3.5.2 刺激音および測定装置

ABR 測定に用いた刺激音は，図 3.1 の右図に示すチャープ音を用いた。Stimulus onset asynchrony は 108 ms とし，図 3.1 に示したチャープ音（極性 (+)）とその極性を反転した音（極性 (-)）を交互に 1000 回ずつ（計 2000 回）提示した。そのため，一つの刺激音に対する測定時間は 216 秒である。測定は， n_k が 0 から 9 まで順番に測定を行った。そのため，全ての刺激音を用いた実験に対する測定時間は，約 36 分であった。

Cochlear synaptopathy は，自発放電が低頻度の蝸牛神経（low-spontaneous-rate auditory nerve fiber, low-SR ANF）のシナプス障害のため，大きい音圧レベルに対する反応が低下すると言われている [9]。そのため，提示音圧レベルは，十分に大きい 60 dBnHL とした。刺激音の再生は，オーディオインタフェース（OCTA-CAPTURE, Roland），ヘッドホンアンプ（A20, Beyerdynamic）およびインサートイヤホン（ER-3C, Etymotic Research）を用いた。ここで，本実験装置で呈示したクリックの最小可聴閾値（0 dBnHL）を得るために，健聴者 5 名に対しクリックを刺激音とした閾値測定を行った。結果，0 dBnHL は 44 dB p.-p.e.SPL²であった。そのため，クリックの提示音圧レベルは 104 dB p.-p.e.SPL とし，その他の刺激音については，クリックの RMS 値と同じになるように設定した。

3.5.3 脳波の記録

測定は，シールドルームにて行った。被験者には，ベッドで仰臥位になってもらい，可能であれば睡眠をとるように教示した。図 3.2 に本実験で使用した測定系のブロック

²Peak-to-peak equivalent SPL の略。主に，クリック音の音圧レベルとして用いられる。刺激音の peak-to-peak の振幅値と同等の振幅を持つ純音の音圧レベル [dBSPL] の値として計算される。IEC 60645-3 で規定されている。

図を示す。生体アンプ (ERS100c, BIOPAC) にて脳波を 10000 倍に増幅し, 1-3000 Hz のバンドパスフィルタをかけた後, インタフェースモジュール (UIM100C, BIOPAC) と AD コンバータ (MP150, BIOPAC) を通じて, サンプルング周波数 20 kHz で PC 上に記録した。電極の張付位置は, 記録電極を前額部上方 (国際 10-20 法の Fz), 基準電極を刺激提示と同側の耳朶 (A1 または A2), 接地電極を前額部下方 (Fpz) とした (EL258S (記録電極, 基準電極), EL258 (接地電極), BIOPAC)。電極の設置インピーダンスは, 5 k Ω 以下とした。

このようにして記録された信号に, 80-1500 Hz のバンドパスフィルタをかけ, $\pm 20\mu\text{V}$ 以上の試行はアーティファクトとして除去した後, 極性 (+), (-) で誘発された信号それぞれで加算平均を行った。もし, 極性 (+), (-) の加算平均結果の相関が高ければ, 蝸牛マイクロフォン電位などのアーティファクトを除去するために両極性の反応を平均し, ABR 波形を得た。

3.6 結果

3.6.1 得られた ABR

図 3.3 に極性 (+), (-) それぞれの刺激音で誘発された反応の 2 つの例 (NH1 および NH23) を示す。実線は極性 (+), 破線は極性 (-) の刺激音で誘発された反応である。NH1, NH23 以外の反応は, 付録 B.1 を参照されたい。まず, NH1 の結果 (図 3.3 左図) を見ると, これら二つの反応 (特にピークの位置) はほとんど同じであることがわかる。このような類似した反応の場合, 二つの反応を平均することで, ABR の強弱を強調できると考えられる。

一方, NH23 の結果 (図 3.3 右図) を見ると, 極性 (+), (-) の反応が大きく異なっていることがわかる。従って, この 2 つの反応を平均してしまうと, ピークが不明瞭になってしまう。興味深いことに, 位相のずれた応答は, 主に遅延特性の大きいチャープ信号を使用すると発生している。このような非定型な反応となる理由は現時点では不明ではあるが, これらの反応を加算することによって得られる ABR から wave-I と wave-V を特定することは困難であると考えられる。そのため, このような被験者の応答を客観指標に基づいて除外することを考えた。

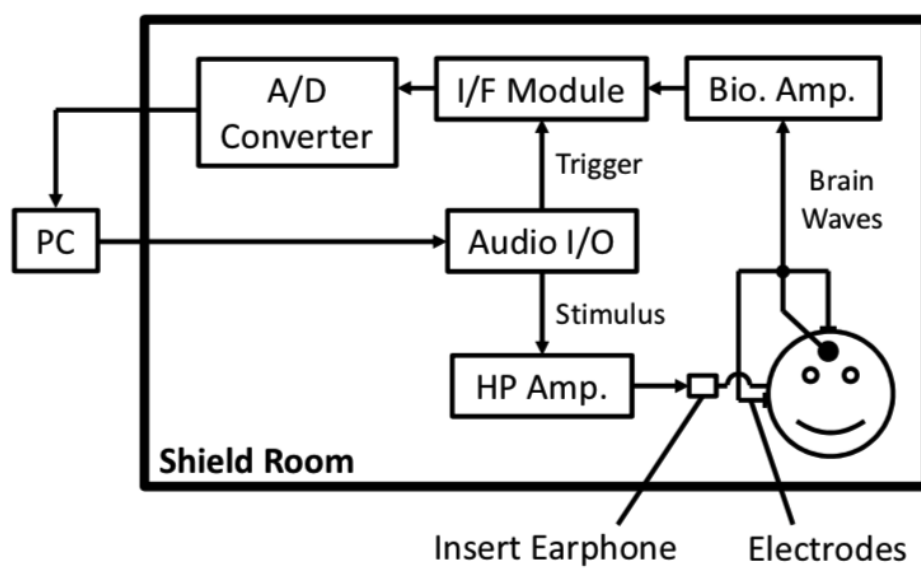


図 3.2: 測定系のブロック図

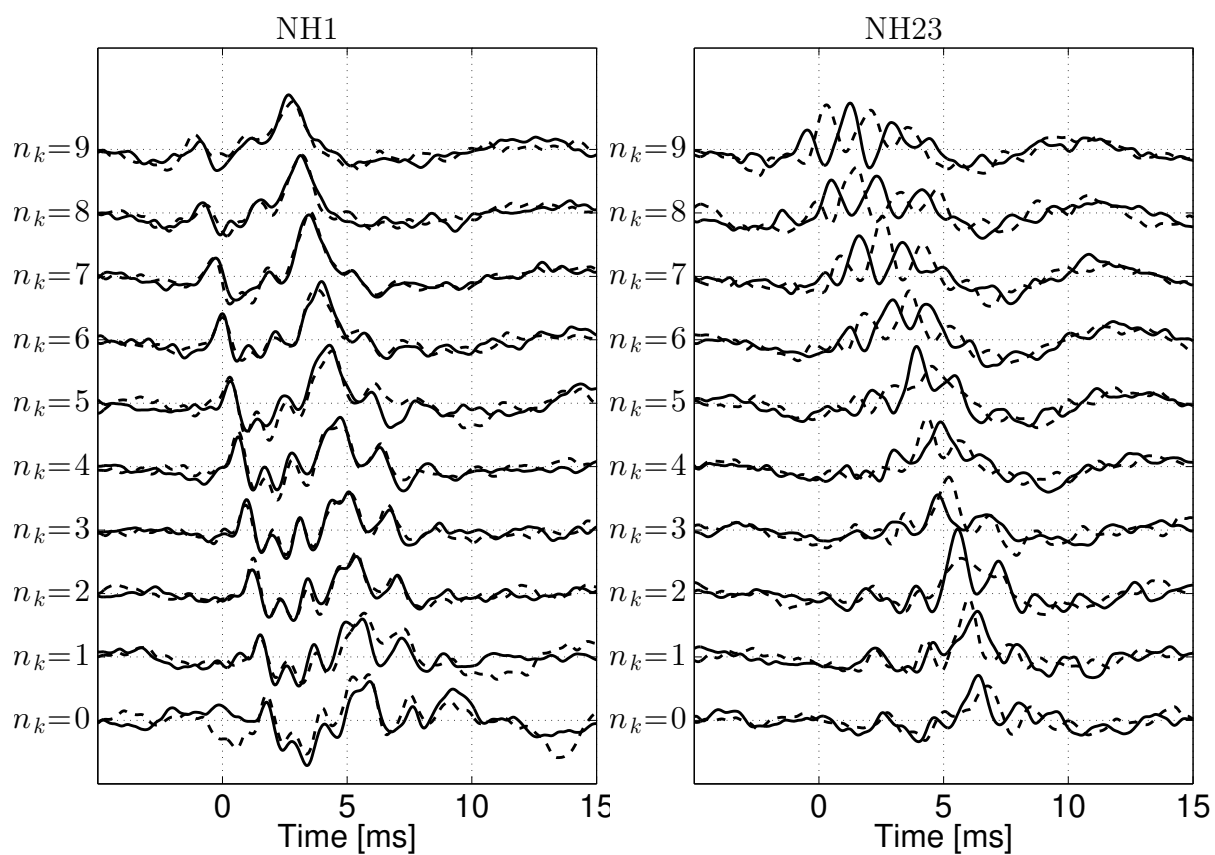


図 3.3: NH1 および NH23 の極性 (+) と (-) の信号によって誘発された反応。実線が極性 (+) によって誘発された反応，破線が極性 (-) によって誘発された反応を示しており，下から $n_k=0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9$ の場合の刺激音で誘発された反応を示す。また，横軸は時間を示しており，0 ms はクリック音 ($n_k = 0$) を提示したタイミングを表す。

被験者データの除去基準は、極性 (+) と (-) の信号によって誘発される反応間の相関係数を用いた。各被験者の各刺激における相関係数を表 3.2 に示す。もし、相関係数が 0 を下回った場合、位相は平均で $\pi/2$ 以上異なることになる。そこで、少なくとも 5 つの刺激音条件で相関係数が負であった 5 名の被験者 (NH22, NH23, NH24, NH,25, NH26) のデータを分析対象外とした。そのため、以降の章では、26 名からこの 5 名を除いた残りの 21 名の ABR 波形を用いることとした。

3.6.2 Wave-I と wave-V の振幅

本研究で用いる wave-I や wave-V の振幅の計算方法としては、Elberling ら [45] が用いた方法と同様に、各ピークの値からそのピークに続くトラフの値の差 (peak-to-trough) とした。そのため、wave-I や wave-V、それに続くトラフの位置を決定する必要があるが、それら位置を自動的に特定するための決まった方法は確立されていない。臨床現場では、これまでに測定されてきた ABR の知見で得られている潜時付近に見られる波形 (ピーク) を wave-I、wave-V と特定することが通常である。しかし、チャープ信号では、これまでの知見も少なく、一つずつのデータに対して目視で確認する必要がある。そこで、本研究では、wave-I、wave-V およびそれに続くトラフの位置を、耳鼻咽喉科の医師と ABR の研究に携わる信号処理技術者の 2 名の目視で決定し、それぞれの振幅の値を得た。

得られた各振幅の平均値と標準偏差を図 3.4 に示す。被験者ごとの結果は、付録 B.2 を参照されたい。図 3.4 より、全ての刺激音の条件で、wave-I の振幅は wave-V の振幅よりも小さいことがわかる。また、振幅が最大となる条件は、wave-I の場合 $n_k = 4$ であり、wave-V の場合 $n_k = 7$ であった。そのため、wave-I を強調できる刺激音の遅延特性は、wave-V に比べて短いことがわかる。

そこで、各刺激音で誘発される wave-I および wave-V の振幅の平均値に差があるかを調べるため、被験者と刺激条件 (n_k) の 2 要因の分散分析を行なった。結果、刺激条件 (wave-I の場合 $F(9, 171) = 33.5, p = 4.8 \times 10^{-34}$, wave-V の場合 $F(9, 171) = 11.3, p = 1.1 \times 10^{-14}$), 被験者 (wave-I の場合 $F(20, 171) = 14.2, p = 2.1 \times 10^{-27}$, wave-V の場合 $F(19, 171) = 5.2, p = 3.6 \times 10^{-10}$) 共に主効果が認められた。

次に、Tukey の HSD 検定 ($\alpha = 0.01, \alpha = 0.05$) による多重比較検定を行なった。

表 3.2: 各被験者の各刺激音における極性 (+) と (-) の信号によって誘発される反応間の相関係数。相関係数が負の数となったものを太字で示している。

n_k	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
NH1	0.84	0.78	0.88	0.87	0.88	0.72	0.68	0.73	0.56	0.33
NH2	0.71	0.63	0.78	0.78	0.68	0.59	0.14	0.16	-0.18	0.28
NH3	0.69	0.78	0.70	0.74	0.77	0.66	0.37	0.19	0.05	-0.04
NH4	0.39	0.57	0.70	0.65	0.74	0.65	0.63	0.57	0.26	0.02
NH5	0.71	0.72	0.70	0.69	0.78	0.53	0.25	0.30	-0.01	0.10
NH6	0.61	0.52	0.71	0.68	0.66	0.61	0.26	0.03	-0.21	-0.14
NH7	0.41	0.46	0.46	0.38	0.14	0.02	-0.28	-0.35	-0.56	-0.23
NH8	0.74	0.71	0.73	0.60	0.55	0.59	0.24	0.16	0.07	-0.03
NH9	0.47	0.25	0.47	0.37	0.57	0.31	-0.04	-0.11	-0.48	-0.43
NH10	0.40	0.56	0.55	0.58	0.33	0.06	-0.32	-0.09	-0.04	-0.06
NH11	0.62	0.51	0.58	0.54	0.49	0.59	0.64	0.54	0.26	0.09
NH12	0.46	0.56	0.75	0.34	0.26	0.49	0.45	0.45	0.53	0.48
NH13	0.54	0.23	0.53	0.42	0.31	0.15	-0.14	-0.31	0.05	-0.38
NH14	0.73	0.74	0.80	0.74	0.54	0.46	0.14	-0.33	-0.52	-0.37
NH15	0.46	0.60	0.66	0.60	0.63	0.66	0.24	0.57	0.14	0.06
NH16	0.72	0.71	0.84	0.69	0.81	0.75	0.61	0.47	0.22	-0.16
NH17	0.58	0.73	0.77	0.87	0.50	0.54	0.54	0.15	0.31	0.42
NH18	0.86	0.86	0.85	0.81	0.48	0.58	0.30	0.19	-0.03	0.12
NH19	0.34	0.56	0.33	0.50	0.52	0.42	0.38	0.28	0.33	0.03
NH20	0.61	0.63	0.28	0.61	0.51	0.27	0.47	0.60	0.49	0.38
NH21	0.39	0.47	0.41	0.51	0.35	0.54	0.25	0.26	0.29	0.35
NH22	0.53	0.59	0.53	0.27	0.24	-0.11	-0.20	-0.38	-0.70	-0.38
NH23	-0.27	0.00	0.37	0.13	-0.48	-0.63	-0.83	-0.86	-0.74	-0.81
NH24	0.55	0.55	0.44	0.39	-0.17	-0.20	-0.51	-0.38	-0.47	-0.68
NH25	0.24	0.47	0.60	0.38	-0.09	-0.40	-0.14	-0.46	-0.51	-0.19
NH26	0.51	0.17	0.48	0.40	-0.21	-0.25	0.14	-0.12	-0.28	-0.19

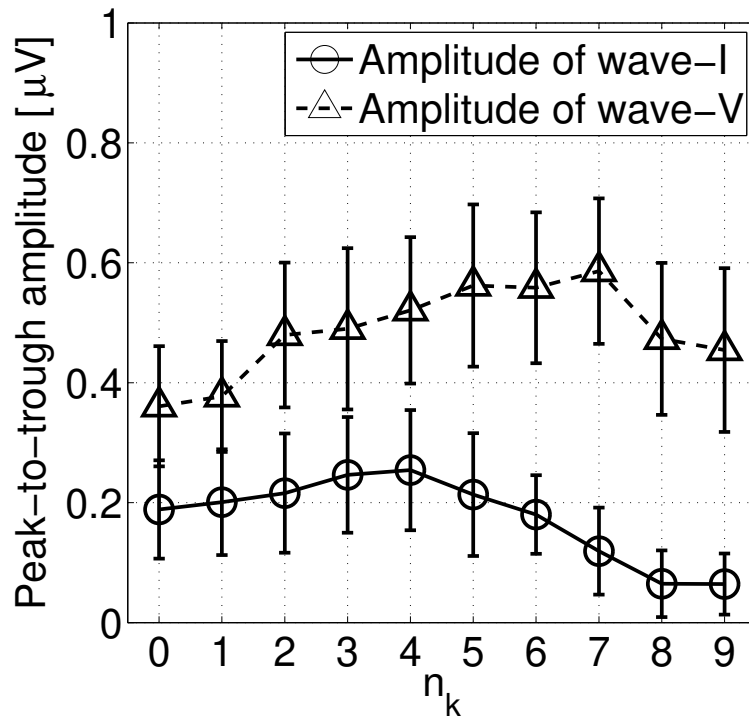


図 3.4: 測定で得られた wave-I と wave-V の振幅の平均値と標準偏差。実線および○印は wave-I の振幅の平均値を示しており、破線および△印は wave-V の振幅の平均値を示す。縦軸は、標準偏差を示す。

表 3.3, 3.4 に結果を示す。結果, wave-I が最大となる $n_k = 4$ の場合, 有意水準 1 % においても $n_k = 0, 6, 7, 8, 9$ と有意に差が認められ, wave-V が最大となる $n_k = 7$ の場合, $n_k = 0, 1, 9$ と有意に差が認められた。つまり, $n_k = 4$ の刺激音を用いた場合, 従来測定されているクリック ($n_k = 0$) や CE-chirp ($n_k = 9$) よりも wave-I の反応が有意に大きく, $n_k = 7$ の刺激音を用いた場合, 従来測定されている刺激音よりも wave-V の反応を大きく誘発できることがわかった。

次に, 各被験者の傾向について調べるために, 被験者毎に wave-I および wave-V が最大となる n_k と, 各条件における全体 (平均) の傾向との間の相関係数を算出した。結果を, 表 3.5 に示す。まず, wave-I の結果を見ると, 21 名中 12 名が $n_k = 4$ で最大となり (平均は 4.0, 標準偏差は 1.2), 15 名で平均との間に高い相関 (> 0.8) が認められた。そのため, 各条件における傾向は被験者間で類似していることがわかる。一方, wave-V の場合は, 21 名中 8 名が $n_k = 7$ で最大となり (平均は 5.9, 標準偏差は 1.6), 6 名で平均との間に高い相関が認められた。また, wave-I と比較すると, 図 3.4 で最大となる n_k と一致する被験者数は少し少ないものの, $n_k = 6, 7$ で最大となる場合が多く, 各条件における傾向は被験者間である程度類似していることがわかる。

3.7 考察

3.7.1 測定結果の妥当性

測定結果の妥当性を調べるため, 被験者 3 名 (NH1, NH5, NH23) に対し繰り返し測定を行なった。合わせて, 極性 (+), (-) で誘発された反応が異なる理由が測定結果が不安定であったためではないことを確認するため, 1 名は第 3.2 節で除外した被験者 (NH23) を対象とした。図 3.5, 3.6 に繰り返し測定によって得られた極性 (+), (-) で誘発された反応の例 (NH23) を示す。図 3.5 が極性 (+) で誘発された反応, 図 3.6 が極性 (-) で誘発された反応であり, 細線が 1 回目の測定結果, 太線が 2 回目の測定結果である。また, 各図の右側に繰り返し測定で得られた反応間の相関係数を示す。図 3.5, 3.6 より, NH23 において, 繰り返し測定で得られた反応のピークの位置はほとんど一致しており, 表 3.2 にみられた低い相関係数は見られなかった。また, 上記 3 名の被験者における繰り返し測定で得られた反応間の相関係数を表 3.6 に示す。どのような被験

表 3.3: ABR の wave-I における多重比較検定の結果。**は、有意水準 1 %の有意差が見られた場合、* は、有意水準 5 %の有意差が見られた場合、- は有意差が見られなかった場合を示している。

n_k	1	2	3	4	5	6	7	8	9
0	-	-	*	**	-	-	**	**	**
1		-	-	*	-	-	**	**	**
2			-	-	-	*	**	**	**
3				-	-	**	**	**	**
4					-	**	**	**	**
5						-	**	**	**
6							*	**	**
7								*	*
8									-

* $p < .05$, ** $p < .01$

表 3.4: ABR の wave-V における多重比較検定の結果。**は、有意水準 1 %の有意差が見られた場合、* は、有意水準 5 %の有意差が見られた場合、- は有意差が見られなかった場合を示している。

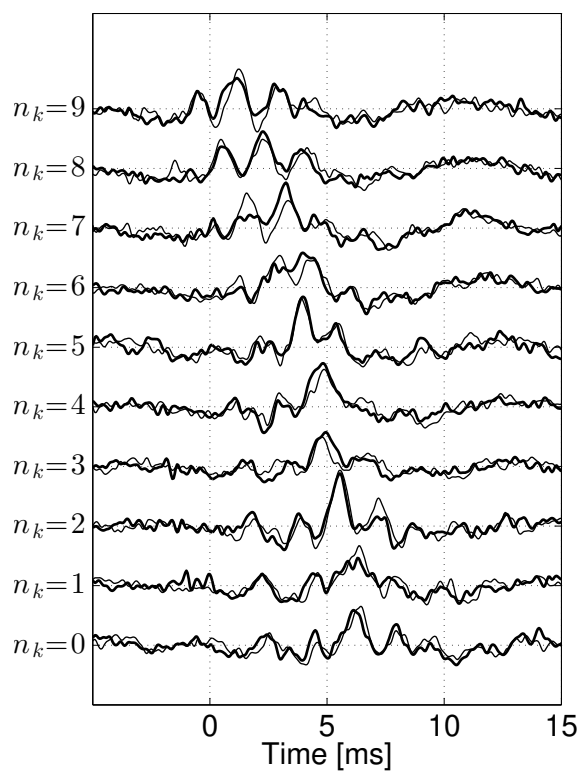
n_k	1	2	3	4	5	6	7	8	9
0	-	**	**	**	**	**	**	*	-
1		*	*	**	**	**	**	-	-
2			-	-	-	-	*	-	-
3				-	-	-	-	-	-
4					-	-	-	-	-
5						-	-	-	*
6							-	-	*
7								*	**
8									-

* $p < .05$, ** $p < .01$

表 3.5: 被験者毎の wave-I および wave-V が最大となる n_k と, 各条件における全体 (平均) の傾向との間の相関係数。最大となる n_k が 4 (wave-I), 7 (wave-V) となるもの, 平均との相関係数が 0.8 以上であるものを太字で示している。

	wave-I		wave-V	
	最大となる n_k	平均との相関係数	最大となる n_k	平均との相関係数
NH1	4	0.94	7	0.73
NH2	3	0.95	6	0.57
NH3	4	0.97	6	0.78
NH4	4	0.94	7	0.89
NH5	6	0.75	3	0.57
NH6	4	0.96	4	0.34
NH7	4	0.94	4	-0.45
NH8	4	0.96	3	0.70
NH9	3	0.85	4	0.36
NH10	4	0.86	6	0.74
NH11	4	0.70	7	0.82
NH12	7	0.47	7	0.74
NH13	1	0.40	5	0.70
NH14	4	0.96	6	0.83
NH15	4	0.96	7	0.88
NH16	4	0.96	6	0.83
NH17	3	0.80	7	0.79
NH18	3	0.94	7	0.74
NH19	4	0.91	7	0.93
NH20	6	-0.32	9	0.14
NH21	5	0.67	5	0.69

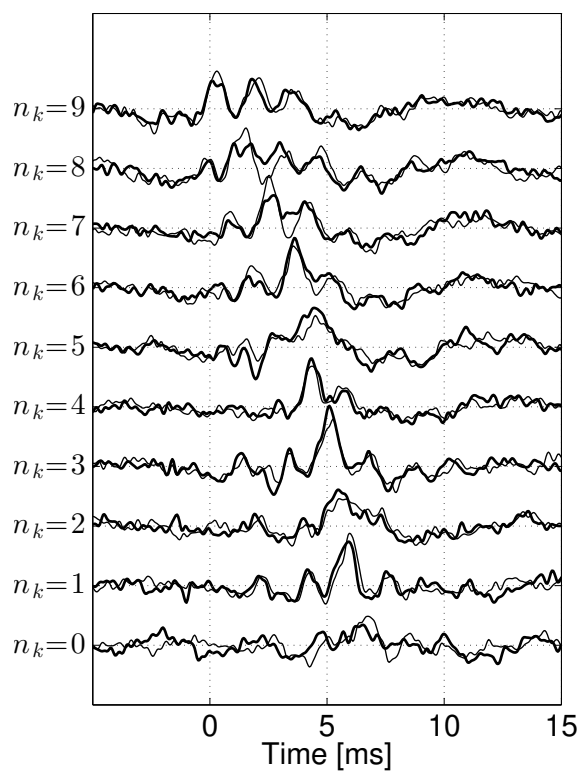
極性 (+)



n_k	相関係数
9	0.74
8	0.69
7	0.62
6	0.65
5	0.77
4	0.67
3	0.57
2	0.85
1	0.45
0	0.69

図 3.5: 繰り返し測定によって得られた NH23 の極性 (+) の信号で誘発された反応と相関係数。左図が極性 (+) の信号によって誘発された反応で、右図が相関係数を示す。細線が 1 回目の測定結果で、太線が 2 回目の測定結果を示しており、下から $n_k=0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9$ の場合の刺激音で誘発された反応を示す。また、横軸は時間を示しており、0 ms はクリック音 ($n_k = 0$) を提示したタイミングを表す。

極性 (-)



n_k	相関係数
9	0.78
8	0.60
7	0.82
6	0.71
5	0.61
4	0.79
3	0.78
2	0.49
1	0.80
0	0.33

図 3.6: 繰り返し測定によって得られた NH23 の極性 (-) の信号で誘発された反応と相関係数。左図が極性 (-) の信号によって誘発された反応で、右図が相関係数を示す。細線が 1 回目の測定結果で、太線が 2 回目の測定結果を示しており、下から $n_k=0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9$ の場合の刺激音で誘発された反応を示す。また、横軸は時間を示しており、0 ms はクリック音 ($n_k = 0$) を提示したタイミングを表す。

表 3.6: NH1,5 および NH23 における繰り返し測定によって得られた反応間の相関係数

		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
NH1	極性 (+)	0.83	0.88	0.91	0.91	0.93	0.85	0.87	0.83	0.84	0.72
	極性 (-)	0.91	0.86	0.93	0.93	0.93	0.88	0.83	0.77	0.81	0.75
NH5	極性 (+)	0.71	0.84	0.82	0.78	0.78	0.64	0.59	0.08	0.32	0.44
	極性 (-)	0.86	0.71	0.89	0.82	0.86	0.61	0.40	0.56	0.28	0.52
NH23	極性 (+)	0.69	0.45	0.85	0.57	0.67	0.77	0.65	0.62	0.69	0.74
	極性 (-)	0.33	0.80	0.49	0.78	0.79	0.61	0.71	0.82	0.60	0.78

者でも正の高い相関になっており、再現性が良いことがわかる。すなわち、極性(+), (-)で誘発された反応が異なる被験者でも、再現性が確認でき、測定は安定していることがわかる。NH1, NH5の繰り返し測定で得られた反応波形は、付録 B.3を参照されたい。

3.7.2 測定された wave-I の振幅

図 3.4 の実線や表 3.3 より、 $n_k = 4$ のチャープ信号を刺激とした場合、臨床で用いられている刺激音であるクリック ($n_k = 0$) や CE-chirp ($n_k = 9$)、あるいは本研究で wave-V を最も強調できた $n_k = 7$ を用いた場合よりも、wave-I を強調できることがわかった。また、wave-V を強調できる $n_k = 7$ のチャープ信号が誘発する wave-I の振幅は、クリック ($n_k = 0$) に比べて小さいため、この条件で wave-I を強調することはできないことがわかった。そのため、この wave-I の振幅を大きくするためには、wave-V を強調できる刺激音を用いるのではなく、それらの刺激（例えば $n_k = 7$ ）よりも遅延補正量が小さい刺激音を用いなければならないことがわかった。

3.7.3 測定された wave-V の振幅

本研究で得られた結果では、wave-V を最も強調できる刺激音の遅延特性は、 $n_k = 9$ の CE-chirp が補償する特性ではなく、その遅延特性よりも短い特性を用いた場合であった。これは、Neely ら [60] が報告している ABR の潜時の音圧依存関係によって説明できる。Neely らは、トーンバーストを用いた ABR を測定することにより、ABR の潜時は提示音圧によって変化し、提示音圧が大きくなるにつれ潜時が短くなると報告している [60]。また、Elberling と Don は、wave-V の振幅を大きくするために、提示音圧に依存するチャープ信号 (level-specific chirp, LS-chirp) を提案している [64]。図 3.1 の太線に、本実験で用いた音圧レベルである 60 dBnHL の LS-chirp が補償する遅延特性を示す。今回用いた遅延特性と比較すると、LS-chirp の遅延特性は、CE-chirp ($n_k = 9$) の場合より小さく、 $n_k = 6$ の条件より大きいことがわかる。これは、 $n_k = 7$ の場合に wave-V が最大になるという本研究の結果と整合性がある。

3.7.4 内有毛細胞以降の遅延特性

Neely らは、純音を用いた ABR の wave-V の遅延は mechanical latency と neural latency の 2 つに分けられると報告している [60]。この mechanical latency は、蝸牛での伝達による遅延、つまり蝸牛遅延であり、周波数に依存すると報告している。一方、neural latency は、内有毛細胞や末梢のシナプスから wave-V を発生させることに関わる神経伝達の遅延であり、周波数に依存せず 5ms 程度であると報告している。Schoonhoven らは、CAP および ABR の wave-V の潜時に対してシナプス遅延および ABR の wave-I から wave-V の間の遅延量を用いて補正することにより、蝸牛遅延と同様な測定結果が得られると報告している [66]。この結果は、neural latency が周波数に依存しないことを示唆している。これら研究結果で示唆されるように neural latency が周波数に対して一定であれば、蝸牛神経由来と言われている wave-I とその上位にある下丘または外側毛帯由来と言われている wave-V は同じチャープ信号で強調できるはずである。しかし、Rodrigues らは、CE-chirp とクリックを刺激とした ABR を比較した結果、wave-V の振幅は大きくなるものの、wave-I の反応が見えづらくなるという上記と矛盾した報告をしている [62]。この結果は、クリック ($n_k = 0$) に比べ CE-chirp ($n_k = 9$) で wave-I の振幅が低下するという本研究の結果 (図 3.4 参照) と整合性がある。これらの結果からは、neural latency は周波数に依存することが示唆される。この neural latency に関する結果の乖離が今後の生理学的な研究で解明されることを望む。

3.7.5 Cochlear synaptopathy への有効性

本研究は、健聴者を対象に測定を行なった。Cochlear synaptopathy は、内有毛細胞と蝸牛神経のシナプス間隙の障害であり、外有毛細胞または基底膜に障害はないため、蝸牛遅延は健聴者と同等であると想定される。また、cochlear synaptopathy は、low-SR ANF の数の減少等による伝達効率が落ちていると考ええると、クリックと同様にチャープ信号に対する wave-I の反応レベルも下がるはずである。そのため、シナプス障害の病態を持つと想定される難聴者は、チャープ信号で誘発される ABR でも健聴者に比べ反応が低下すると考えられる。そのため、提案したチャープ信号を用いることで、より正確にシナプス障害を診断できると考えられる。

3.8 本章のまとめ

内有毛細胞と蝸牛神経におけるシナプス障害を検出するために、wave-Iが強調できる刺激音の検討を行った。結果、wave-Iと wave-V では強調できる刺激音が異なり、wave-V を強調できると言われている CE-chirp が補償する遅延特性よりも短い遅延特性を補償するチャープ信号を用いることで、wave-I が強調できることを明らかにした。そのため、この刺激音を用いることで、シナプス障害をより正しく検出することが期待できる。これまでは、wave-I の検出が比較的難しかったため、難聴者の wave-I に関連した報告は少なかったが、今後、特に「会話の聞き取りの困難」を訴える加齢性難聴者に対して測定を行い、臨床応用が可能か検討を進める必要がある。

第4章 総括

4.1 まとめ

本論文では、時間分解能に関わる指標を臨床現場や補聴器フィッティング現場で利用可能にすることを目的に、時間分解能指標の一つである TMTF の簡易測定法と、その時間分解能の劣化を生じさせる部位の一つである内有毛細胞のシナプスの機能を測定できる ABR の wave-I の反応を強調できる刺激音について論じた。

まず、TMTF の簡易法については、TMTF は2つのパラメータで表現できることから、2測定点のみで TMTF の形状を推定する方法を提案した。また、この提案法で得られる結果の妥当性と有効性を調べるために、健聴者および難聴者に対して従来法、提案法の両方を用いて実験を行った。結果、測定時間については、提案法は10分程度と、従来法に比べて1/3程度で測定できることがわかった。測定結果については、従来法および提案法の測定結果の間に相関関係が認められ、系統誤差は認められないことを示した。また、この2つの測定結果の差は、繰り返し測定で生じる差と同程度で、妥当であることを示した。また、本研究で用いた提案法のパラメータについての妥当性を確認した。また、難聴者に対して、TMTF と年齢、聴力レベルとの関係を調べることにより、提案法は年齢および聴力レベルに問わず測定できることを明らかにした。

次に、wave-I を強調できる刺激音を見つけることを目的に、様々な遅延特性をもつチャープ信号で誘発される ABR の測定を行ない、得られた ABR の各波の振幅を比較した。その結果、wave-I と wave-V では強調できる刺激音が異なり、wave-V を強調する遅延特性よりも短い遅延特性を補償するチャープ信号によって誘発される ABR を測定することで、wave-I が強調できることを明らかにした。

4.2 課題

4.2.1 TMTF の簡易測定法

本論文で提案した方法では、閾値決定は従来の TMTF 測定同様に 3 肢強制選択法を用いた。しかし、より短時間で実施可能な極限法 [67] 等にて代用することにより、さらに測定時間を短縮できる可能性が考えられる。臨床現場で測定される自覚的検査のほとんどは、オーディオメータの機能として搭載されている。そのため、現在臨床現場や補聴器フィッティング現場で広く測定されるためには、オーディオメータ等に搭載されることが望ましい。オーディオメータに搭載されている測定のほとんどは、1つの押しボタンのみ（多くとも2つの押しボタンのみ）で測定を行うことを想定している。このような機器に搭載することを考えても、ボタンを3つ以上要する3肢強制選択法よりも極限法等のほうが好ましい。しかし、振幅変調音のみの提示で、「変調が知覚できる／知覚できない」という判断させることは困難であった。そのため、例えば、比較刺激（例えば非変調音）と交互に提示し、「1種類の音のみが聞こえる場合はボタンを押し、2種類の音が聞こえる場合はボタンを離してください。」といった応答をさせ、どの条件まで違いを知覚できるか測定する必要があると考えられる。その場合、この閾値決定で得られる閾値と、3肢強制選択法で得られる閾値が異なるかを調査する必要がある。

4.2.2 ABR の wave-I を強調できる条件

本論文で検討した被験者は健聴者のみであり、提示音圧は 60 dBnHL のみであった。そのため、今後、難聴者に対して同様の遅延特性を有するチャープ信号が有効かを検討する必要がある。また、Neely らは、ABR の潜時は入力音圧レベルに依存して変化すると報告している [60]。また、wave-V を強調する刺激音として、音圧に依存して変化する LS-chirp が提案されている [64]。そのため、wave-I を強調できる刺激音についても、今後異なる音圧レベルに対して確認する必要がある。

また、本論文では、基準電極位置を、従来の臨床現場で測定されている条件と合わせたため、刺激提示と同側の耳朶とした。しかし、Bauch らは、乳様突起に電極を配置した場合と、外耳道に配置した場合の ABR を比較することで、外耳道に配置した方が wave-I の振幅は大きくなるが、wave-V は変わらないことを報告している [68]。そのた

め、本論文で提案したチャープ音を刺激とし、かつ電極の位置を変更することで、さらに wave-I の強調ができることが考えられる。臨床応用するために wave-I を強調することを考えると、このような電極の設置位置についても検討すべきである。

最後に、本論文で 26 名中 5 名において、入力刺激が極性 (+) の場合と (-) の場合で、反応が異なる被験者が確認された。本論文で用いた被験者は、日常生活に困らず、オーディオグラムも正常範囲の健聴者であるため、聴覚系に障害があるとは認識されていない。そのため、現段階でこのような応答波形が得られる理由はわからないが、wave-I の情報を臨床応用することを考えると、この理由を解明する必要がある。

4.3 謝辞

本論文を執筆するにあたり，適切なご指導，ご鞭撻を頂いた和歌山大学入野俊夫教授に感謝いたします。本研究を行うにあたり，実験の共同実施のみならず難聴や診断に関して貴重なご助言をいただいた慶應義塾大学病院岡本康秀先生に感謝いたします。本研究に関して，貴重なご助言をいただいたリオン株式会社藤坂洋一氏に感謝いたします。本研究の TMTF の簡易測定法およびその妥当性の評価を行うにあたり，貴重なご助言をいただいたリオン株式会社中市健志氏，慶應義塾大学病院貫野彩子先生，慶應義塾大学神崎晶先生，小川郁教授に感謝いたします。本研究の時間分解能簡易測定法の妥当性評価にあたり，測定を手伝っていただいたリオン株式会社原田耕太氏に感謝いたします。本研究の ABR 測定を行うにあたり，貴重なご助言をいただいたリオン株式会社蝦名俊匡氏に感謝いたします。本研究の ABR 測定を行うにあたり，ABR 測定システムの構築に関して多くのご助言をいただいた日本電信電話株式会社コミュニケーション科学基礎研究所古川茂人氏，山岸慎平氏に感謝いたします。本研究に関して，実施する機会を作っていただいたリオン株式会社若林友晴氏，山口信昭氏に感謝いたします。本研究で得られた結果について，様々な議論をいただいたリオン株式会社舘野誠氏，西山和輝氏，田中勇氣氏，大澤正俊氏，昼間信彦氏に感謝いたします。本研究の意義をご理解いただき，快く実験に参加していただきました被験者の皆様に感謝いたします。

最後に，つねに筆者の心の支えとなり見守ってくれた家族に感謝いたします。

参考文献

- [1] 内閣府. 高齢社会白書. <http://www8.cao.go.jp/kourei/whitepaper/index-w.html>. (2018/9/19 アクセス) .
- [2] G. Livingston, A. Sommerlad, V. Orgeta, S. G. Costafreda, J. Huntley, D. Ames, C. Ballard, S. Banerjee, A. Burns, J. Cphen-Mansfield, C. Cooper, N. Fox, L. N. Gitlin, P. R. Howard, H. C. Kales, E. B. Larson, K. Ritchie, K. Rockwood, E. L. Sampson, Q. Samus, L. S. Schneider, G. Selbæk, L. Teri, and N. Mukadam. Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet*, Vol. 390, pp. 2673–2734, 2017.
- [3] 内田育恵, 杉浦彩子. 補聴器の進歩と聴覚医学「加齢と補聴器—社会交流における補聴器の役割—」. *Auditory Japan*, Vol. 60, pp. 477–483, 2017.
- [4] 厚生労働省. 認知症施策推進総合戦略（新オレンジプラン）. <https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000076236.html>. (2018/9/25 アクセス) .
- [5] 日本聴覚医学会. 聴覚検査の実際. 南山堂, 2009.
- [6] C. M. Reed, L. D. Braida, and P. M. Zurek. Review of the literature on temporal resolution in listeners with cochlear hearing impairment: a critical assessment of the role of suprathreshold deficits. *Trends In Amplif*, Vol. 13, pp. 4–43, 2009.
- [7] 川瀬哲明. Auditory neuropathy の診断と治療. 専門医通信, pp. 121–234, 2018.
- [8] 加我君孝. Auditory nerve disease あるいは auditory neuropathy —1996 年, dpoae, 蝸電図, abr の組み合わせた検査で発見された聴覚障害—. 日本耳鼻咽喉科学会会報, Vol. 114, pp. 520–523, 2011.
- [9] S. G. Kujawa and M. C. Liberman. Adding insult to injury: cochlear nerve degeneration after “temporary” noise-induced hearing loss. *J. Neurosci.*, Vol. 29, pp. 14077–14085, 2009.

- [10] Y. Sergeyenko, K. Lall, M. C. Liverman, and S. G. Kujawa. Age-related cochlear synaptopathy: An early-onset contributor to auditory functional decline. *The Journal of neuroscience*, Vol. 33, pp. 13686–13694, 2013.
- [11] A. C. Furman, S. G. Kujawa, and M. C. Liberman. Noise-induced cochlear neuropathy is selective for fibers with low spontaneous rates. *J. Neurophysiol.*, Vol. 110, pp. 577–586, 2013.
- [12] Y. Zheng and J. Guan. Cochlear synaptopathy: A review of hidden hearing loss. *J Otorhinolaryngol Disord Treat*, Vol. 1, pp. 1–11, 2018.
- [13] H. Davis. An active process in cochlear mechanics. *Hear. Res.*, Vol. 9, pp. 79–90, 1983.
- [14] M. C. Liberman and N. Y. Kiang. Acoustic trauma in cats. cochlear pathology and auditory-nerve activity. *Acta Otolaryngol Suppl.*, Vol. 358, pp. 1–63, 1978.
- [15] M. C. Liberman and S. G. Kujawa. Cochlear synaptopathy in acquired sensorineural hearing loss: Manifestations and mechanisms. *Hear. Res.*, Vol. 39, pp. 138–147, 2016.
- [16] F. G. Zeng, Y. Y. Kong, H. J. Michalewski, and A. Starr. Perceptual consequences of disrupted auditory nerve activity. *J Neurophysiol*, Vol. 93, pp. 3050–3063, 2005.
- [17] 原晃, 和田哲郎. 蝸電図検査. *Audiology Japan*, Vol. 51, pp. 45–53, 2008.
- [18] 草刈潤. 聴性脳幹反応検査. *Audiology Japan*, Vol. 49, pp. 322–338, 2006.
- [19] A. Starr and A. E. Hamilton. Correlation between confirmed sites of neurological lesions and abnormalities of far-field auditory brainstem response. *Electroenceph Clin Neurophysiol*, Vol. 41, pp. 595–608, 1976.
- [20] J. J. Stockard and V. S. Rossiter. Clinical and pathologic correlates of brainstem auditory response abnormalities. *Neurol*, Vol. 27, pp. 316–325, 1977.

- [21] 橋本勲. 第 13 章発生機構 (ヒト). 聴性脳幹反応「その基礎と臨床」(編; 船坂宗太郎他). メジカルビュー社, 1985.
- [22] O. N. Markand. Brainstem auditory evoked potentials. *J Clin N Am*, Vol. 27, pp. 487–510, 1994.
- [23] A. R. Møller. Auditory neurophysiology. *J Clin Neurophysiol*, Vol. 11, pp. 284–308, 1994.
- [24] 和田伸一. 聴性脳幹反応の発生機構。聴性脳幹反応ガイドブック (編; 橋本勲他). メジカルビュー社, 2000.
- [25] B. Biacabe, J. M. Chvallier, P. Avan, and P. Bonfils. Functional anatomy of auditory brainstem nuclei: application to the anatomical basis of brainstem auditory evoked potentials. *Auris Nasus Larynx*, Vol. 28, pp. 85–94, 2001.
- [26] 加我君孝. 聴覚誘発電位の起源. 神経進歩, Vol. 40, pp. 110–127, 2002.
- [27] R. D. Patterson. Auditory filter shapes derived with noise stimuli. *J. Acoust. Soc. Am.*, Vol. 59, pp. 640–654, 1976.
- [28] T. Nakaichi, K. Watanuki, and S. Sakamoto. A simplified measurement method of auditory filters for hearing-impaired listeners. *Acoust. Sci. Tech.*, Vol. 24, pp. 365–375, 2003.
- [29] H. T. Bunnell. On enhancement of spectral contrast in speech for hearing impaired listeners. *J. Acoust. Soc. Am.*, Vol. 88, pp. 2546–2556, 1990.
- [30] B. A. Frank, C. S. van Kreveld-Bos, W. A. Dreshler, and H. Verschuure. Evaluation of spectral enhancement in hearing aids, combined with phonemic compression. *J. Acoust. Soc. Am.*, Vol. 106, pp. 1452–1464, 1990.
- [31] 森本隆司, 中市健志, 原田耕太, 神崎晶, 岡本康秀, 井上泰宏, 斉藤秀行, 貫野彩子, 久保田江里, 小川郁. 周波数選択性を考慮したスペクトルエンハンスメント処理の評価. 日本音響学会: 秋季研究発表会講演論文集, 2011. 1-Q-12.

- [32] R. Plomp. Rate of decay of auditory sensation. *J. Acoust. Soc. Am.*, Vol. 36, pp. 277–282, 1964.
- [33] M.J. Penner. Detection of temporal gaps in noise as a measure of the decay of auditory sensation. *J. Acoust. Soc. Am.*, Vol. 61, pp. 552–557, 1977.
- [34] N. F. Viemeister. Temporal modulation transfer function based upon modulation thresholds. *J. Acoust. Soc. Am.*, Vol. 66, pp. 1364–1380, 1979.
- [35] F. E. Musiek, J. B. Shinn, R. Jirsa, D. Bamiou, J. A. Baran, and E. Zaidan. Gin (gaps-in-noise) test performance in subjects with confirmed central auditory nervous system involvement. *Ear. Hear.*, Vol. 26, pp. 608–618, 2005.
- [36] F. G. Zeng, S. Oba, S. Garde, Y. Sininger, and A. Starr. Temporal and speech processing deficits in auditory neuropathy. *Neuroreport*, Vol. 10, pp. 3429–3435, 1999.
- [37] V. K. Narne and C. S. Vanaja. Perception of speech with envelope enhancement in individuals with auditory neuropathy and simulated loss of temporal modulation processing. *Int. J. Audiol.*, Vol. 48, pp. 700–707, 2001.
- [38] D. A. Dreschler and R. Plomp. Relation between psychophysical data and speech perception for hearing-impaired subjects. i. *J. Acoust. Soc. Am.*, Vol. 68, pp. 1608–1615, 1980.
- [39] J. M. Festen and R. Plomp. Relations between auditory functions in impaired hearing. *J. Acoust. Soc. Am.*, Vol. 73, pp. 652–662, 1983.
- [40] S. P. Bacon and N. F. Viemeister. Temporal modulation transfer functions in normal-hearing and hearing-impaired listeners. *Audiology*, Vol. 24, pp. 117–134, 1985.
- [41] C. Formby and K. Muir. Modulation and gap detection for broadband and filtered noise signals. *J. Acoust. Soc. Am.*, Vol. 84, pp. 545–550, 1988.

- [42] D. A. Eddins. Amplitude modulation detection of narrow-band noise: Effects of absolute bandwidth and frequency region. *J. Acoust. Soc. Am.*, Vol. 93, pp. 470–479, 1993.
- [43] T. Dau, O. Wagner, V. Mellert, and B. Kollmeier. Auditory brainstem responses with optimized chirp signals compensating basilar membrane dispersion. *J. Acoust. Soc. Am.*, Vol. 107, pp. 1530–1540, 2000.
- [44] O. Fobel and T. Dau. Searching for the optimal stimulus eliciting auditory brainstem responses in humans. *J. Acoust. Soc. Am.*, Vol. 116, pp. 2213–2222, 2004.
- [45] C. Elberling and M. Don. Auditory brainstem responses to a chirp stimulus designed from derived-band latencies in normal-hearing subjects. *J. Acoust. Soc. Am.*, Vol. 124, pp. 3022–3037, 2008.
- [46] 長寛正. 難聴の治療—特に感音性難聴の治療について—. 耳鼻咽喉科臨床, Vol. 12, pp. 2126–2127, 1986.
- [47] T. G. Forrest and D. M. Green. Detection of partially filled gaps in noise and temporal modulation transfer function. *J. Acoust. Soc. Am.*, Vol. 82, pp. 1933–1943, 1988.
- [48] E. A. Strickland and N. F. Viemeister. The effects of frequency region and bandwidth on the temporal modulation transfer function. *J. Acoust. Soc. Am.*, Vol. 102, pp. 1799–1810, 2013.
- [49] G. A. Takahashi and S. P. Bacon. Modulation detection, modulation masking, and speech understanding in noise in the elderly. *J. Speech. Lang. Hear. Res.*, Vol. 35, pp. 1410–1421, 1992.
- [50] R. V. Shannon. Temporal modulation transfer functions in patients with cochlear implants. *J. Acoust. Soc. Am.*, Vol. 91, pp. 2156–2164, 1992.

- [51] J. H. Won, W. R. Drennan, K. Nie, E. M. Jameyson, and J. T. Rubinstein. Acoustic temporal modulation detection and speech perception in cochlear implant listeners. *J. Acoust. Soc. Am.*, Vol. 130, pp. 376–388, 2011.
- [52] Y. Shen and V. M. Richards. Temporal modulation transfer function for efficient assessment of auditory temporal resolution. *J. Acoust. Soc. Am.*, Vol. 133, pp. 1031–1041, 2013.
- [53] H. Levitt. Transformed up-down methods in psychoacoustics. *J. Acoust. Soc. Am.*, Vol. 49, pp. 467–477, 1971.
- [54] J. Ludbrook. Comparing methods of measurements. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, Vol. 24, pp. 193–203, 1997.
- [55] J. M. Bland and D. G. Altman. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet*, Vol. 1, pp. 307–310, 1986.
- [56] B. C. J. Moore and B. R. Glasberg. Temporal modulation transfer functions obtained using sinusoidal carriers with normally hearing and hearing-impaired listeners. *J. Acoust. Soc. Am.*, Vol. 110, pp. 1067–1073, 2001.
- [57] H. Dillon. Nal-nl1: A new prescriptive fitting procedure for non-linear hearing aids. *Hear J*, Vol. 52, pp. 10–16, 1999.
- [58] E. de Boer. Auditory physics. physical principles in hearing theory. "i". *Phys. Rep.*, Vol. 62, pp. 87–174, 1980.
- [59] C. A. Shera and J. J. Guinan. Frequency dependence of stimulus-frequency-emission phase: Implications for cochlear mechanics. *in Recent Developments in Auditory Mechanics*, pp. 381–387, 2000.
- [60] S. T. Neely, S. J. Norton, M. P. Gorga, and W. Jesteadt. Latency of auditory brain-stem responses and otoacoustic emissions using tone- burst stimuli. *J. Acoust. Soc. Am.*, Vol. 83, pp. 652–656, 1988.

- [61] M. Don, B. Kwong, and C. Tanaka. A diagnostic test for meniere’s disease and cochlear hydrops: Impaired high-pass noise masking of auditory brainstem response. *Otol. Neurotol.*, Vol. 26, pp. 711–722, 2005.
- [62] G. R. I. Rodrigues and D. R. Lewis. Comparison of click and ce-chirp® stimuli on brainstem auditory evoked potential recording. *Rev Soc Bras Fonoaudiol*, Vol. 17, pp. 412–416, 2012.
- [63] D. J. Anderson, J. E. Rose, J. E. Hind, and J. F. Brugge. Temporal position of discharges in single auditory nerve fibers within the cycle of a sine-wave stimulus: Frequency and intensity effects. *J. Acoust. Soc. Am.*, Vol. 49, pp. 1131–1139, 1971.
- [64] C. Elberling and M. Don. A direct approach for the design of chirp stimuli used for the recording of auditory brainstem responses. *J. Acoust. Soc. Am.*, Vol. 128, pp. 2955–2964, 2010.
- [65] M. Elberling, C. and Don, M. Cebulla, and E. Stürzebecher. Auditory steady-state responses to chirp stimuli based on cochlear traveling wave delay. *J. Acoust. Soc. Am.*, Vol. 122, pp. 2772–2785, 2007.
- [66] R. Schoonhoven, V. F. Prijs, and S. Schneider. Dpoae group delays versus electrophysiological measures of cochlear delay in normal human ears. *J. Acoust. Soc. Am.*, Vol. 109, pp. 1503–1512, 2001.
- [67] 黒田剛士, 蓮尾絵美. 早わかり心理物理学実験. 日本音響学会誌, Vol. 69, pp. 632–637, 2013.
- [68] Bauch C. D. and Olsen W. O. Comparison of abr amplitudes with tiptrode and mastoid electrodes. *Ear. Hear.*, Vol. 11, pp. 463–467, 1990.

付 録 A

各被験者の TMTF

従来法と提案法（two-point method）で得られた検知閾と，推定された TMTF 形状を示す。図 A.1～A.7 に健聴者の結果，図 A.8～A.13 に難聴者の結果を示す。

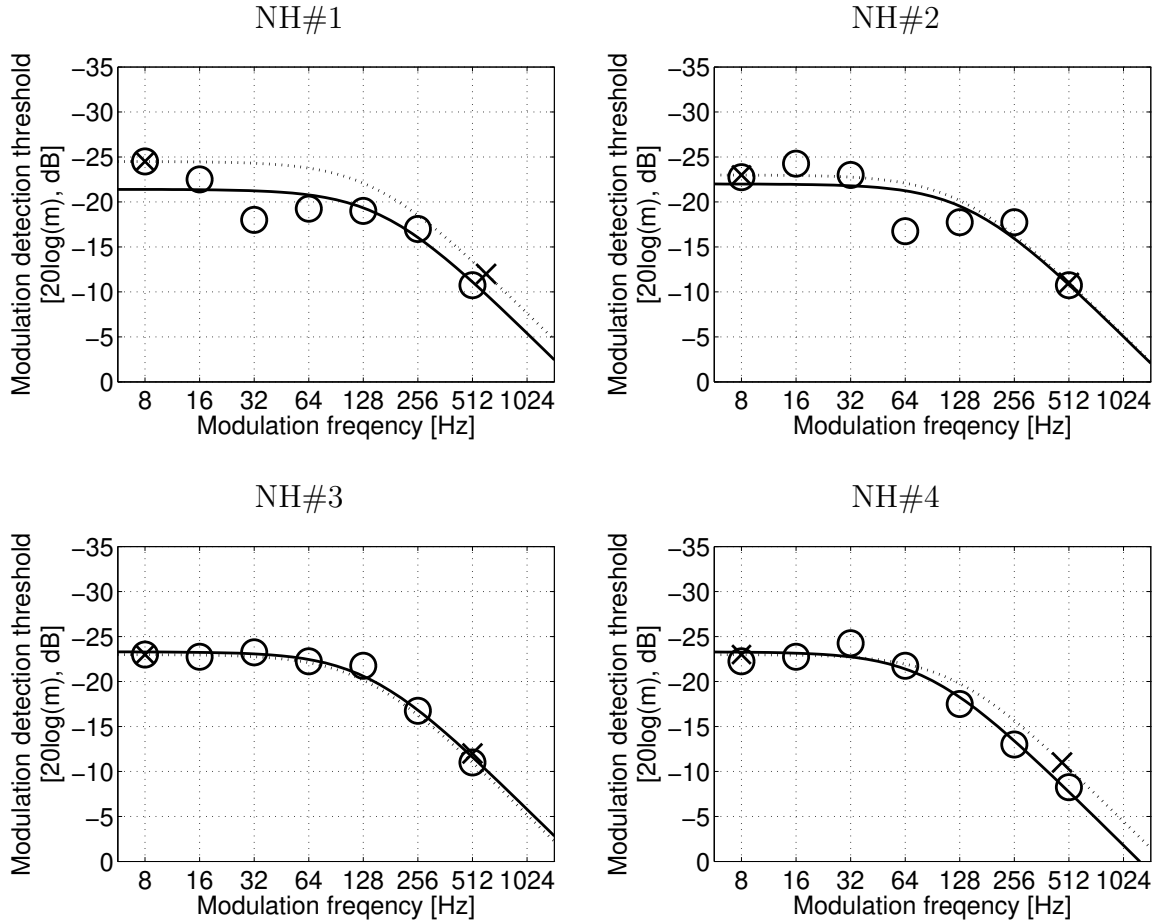


図 A.1: NH#1, NH#2, NH#3 および NH#4 の従来法と提案法 (two-point method) で得られた検知閾と、推定された TMTF 形状。○と実線が従来法で得られた結果で、×と点線が two-point method で得られた結果を示している。縦軸は、図 2.1 同様に反転している。

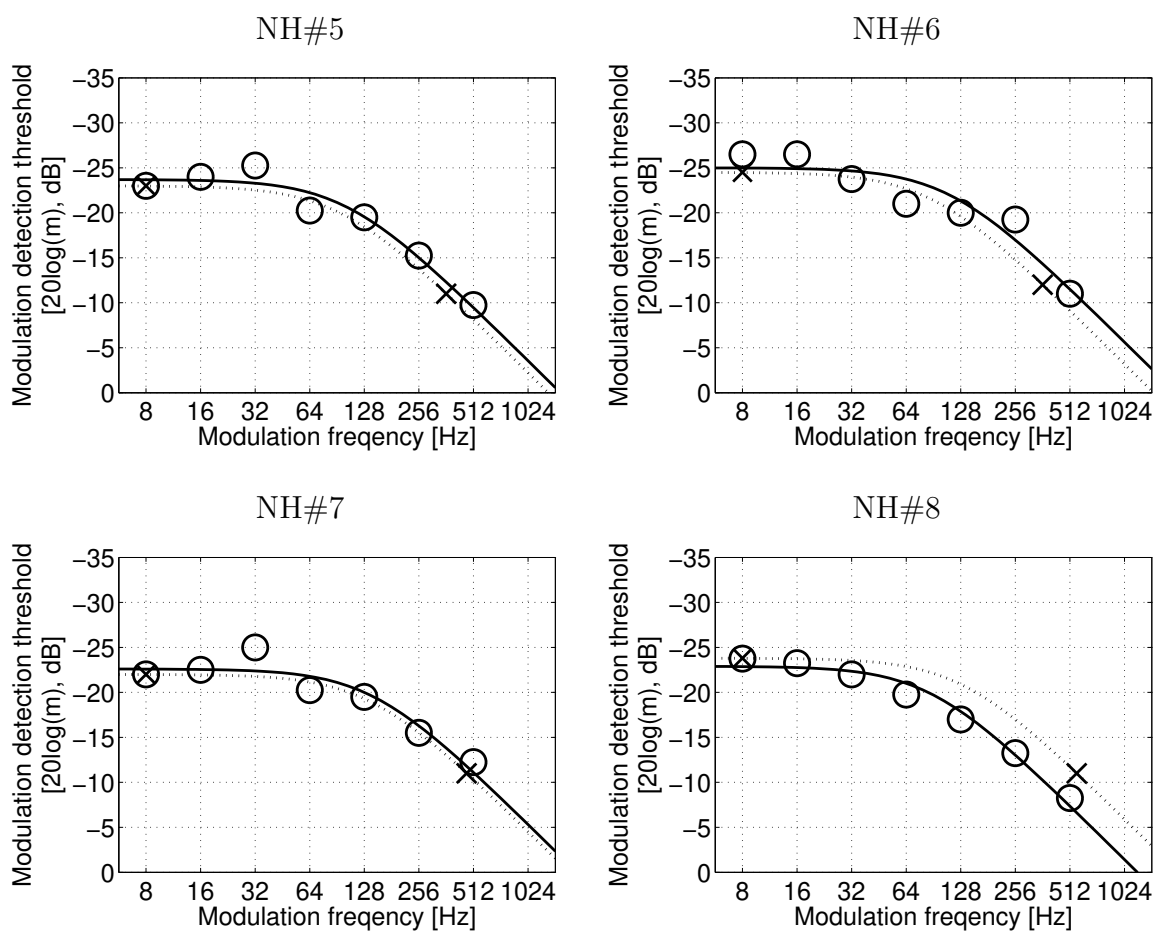


図 A.2: NH#5, NH#6, NH#7 および NH#8 の従来法と提案法 (two-point method) で得られた検知閾と, 推定された TMTF 形状

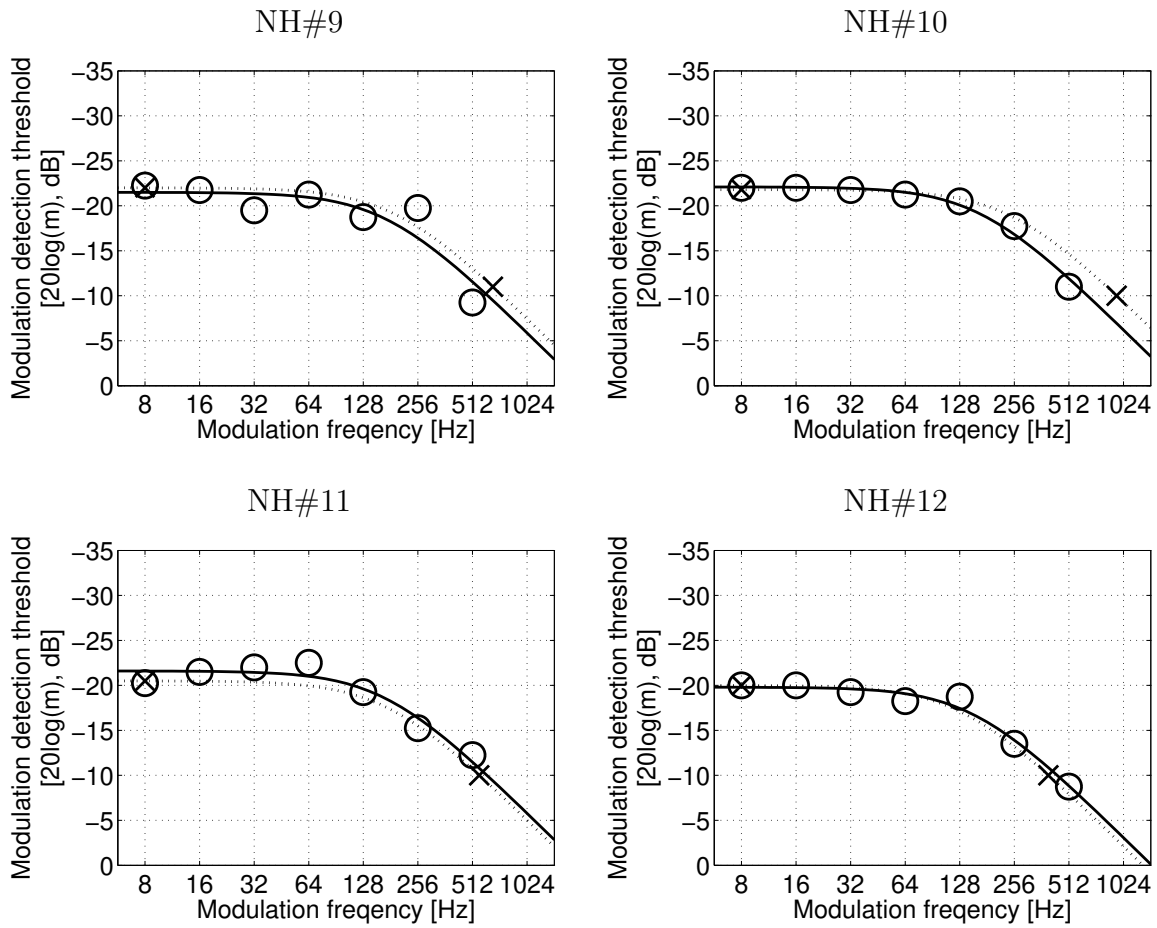


図 A.3: NH#9, NH#10, NH#11 および NH#12 の従来法と提案法 (two-point method) で得られた検知閾と、推定された TMTF 形状

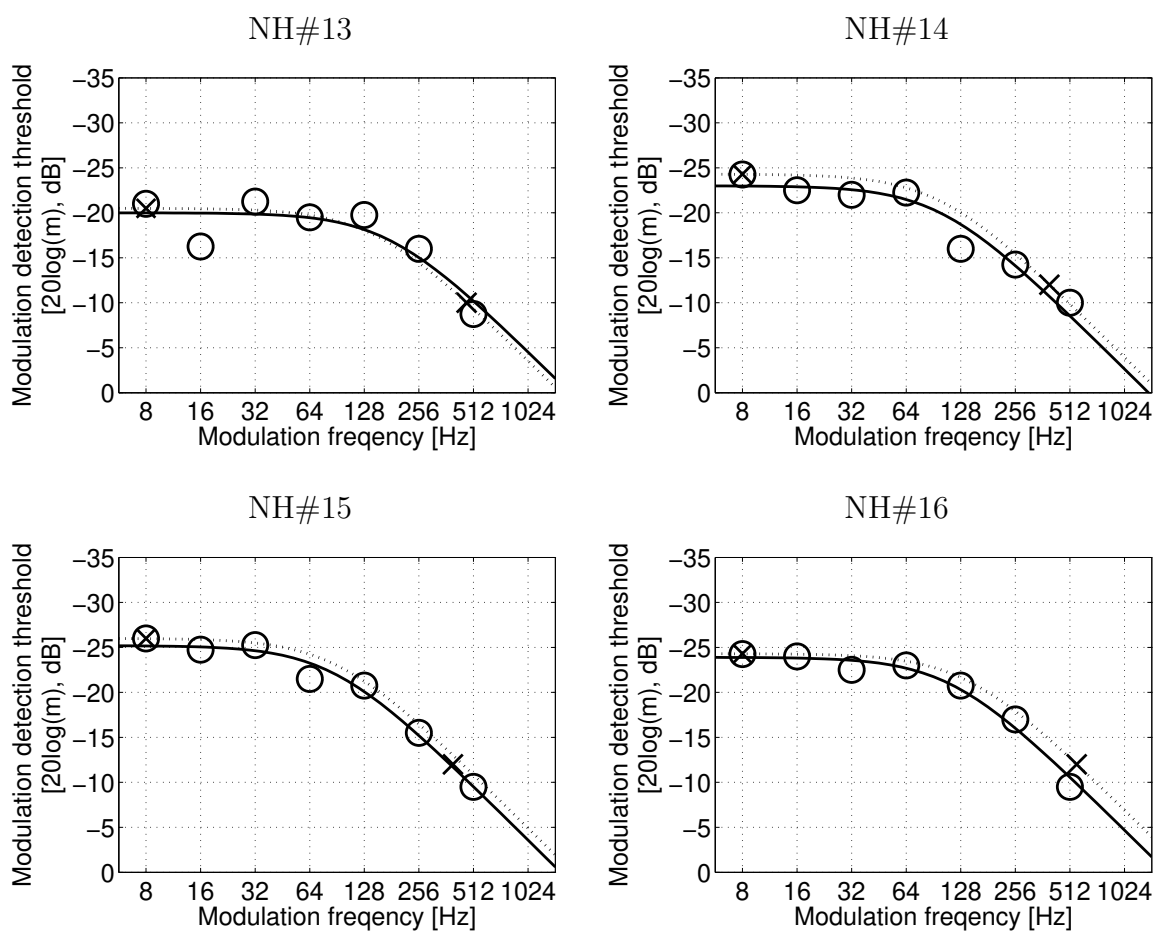


図 A.4: NH#13, NH#14, NH#15 および NH#16 の従来法と提案法 (two-point method) で得られた検知閾と、推定された TMTF 形状

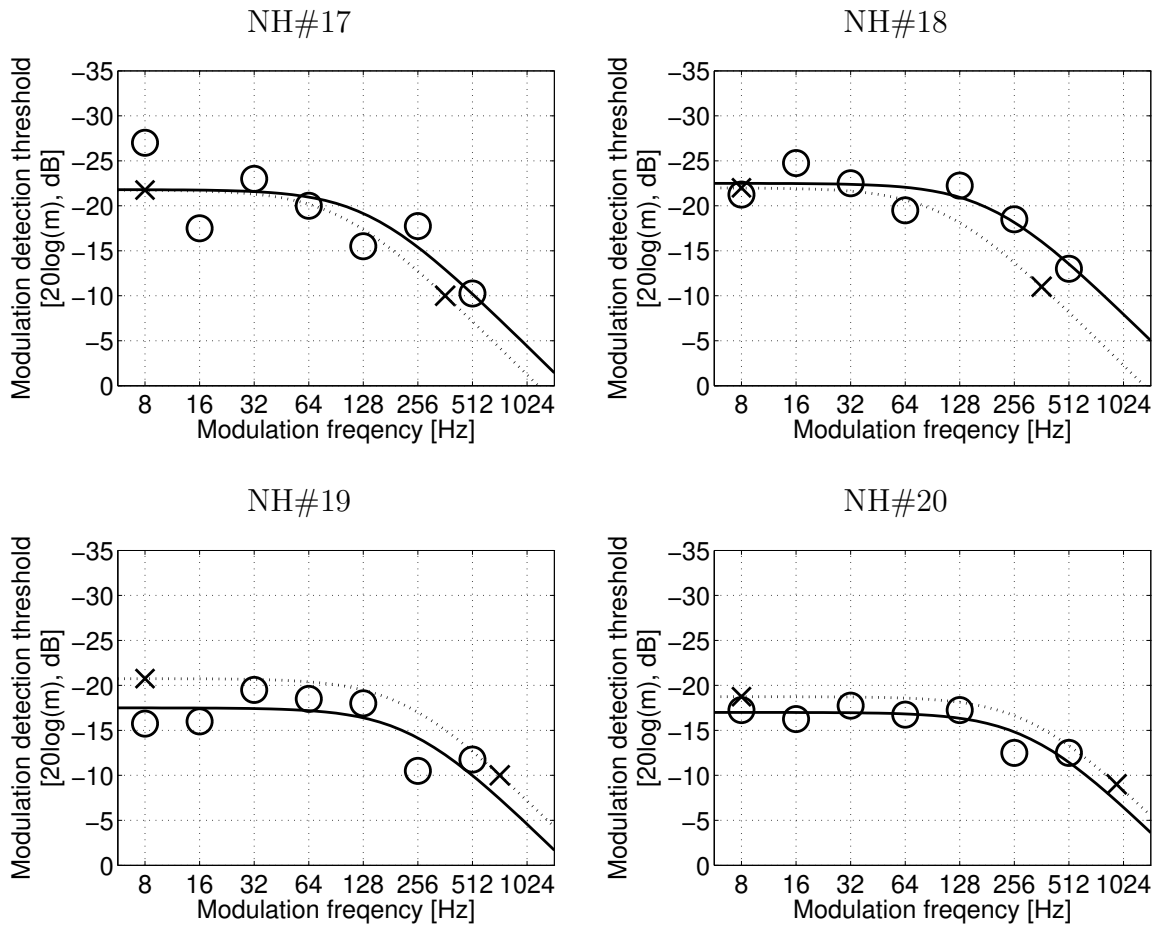


図 A.5: NH#17, NH#18, NH#19 および NH#20 の従来法と提案法 (two-point method) で得られた検知閾と、推定された TMTF 形状

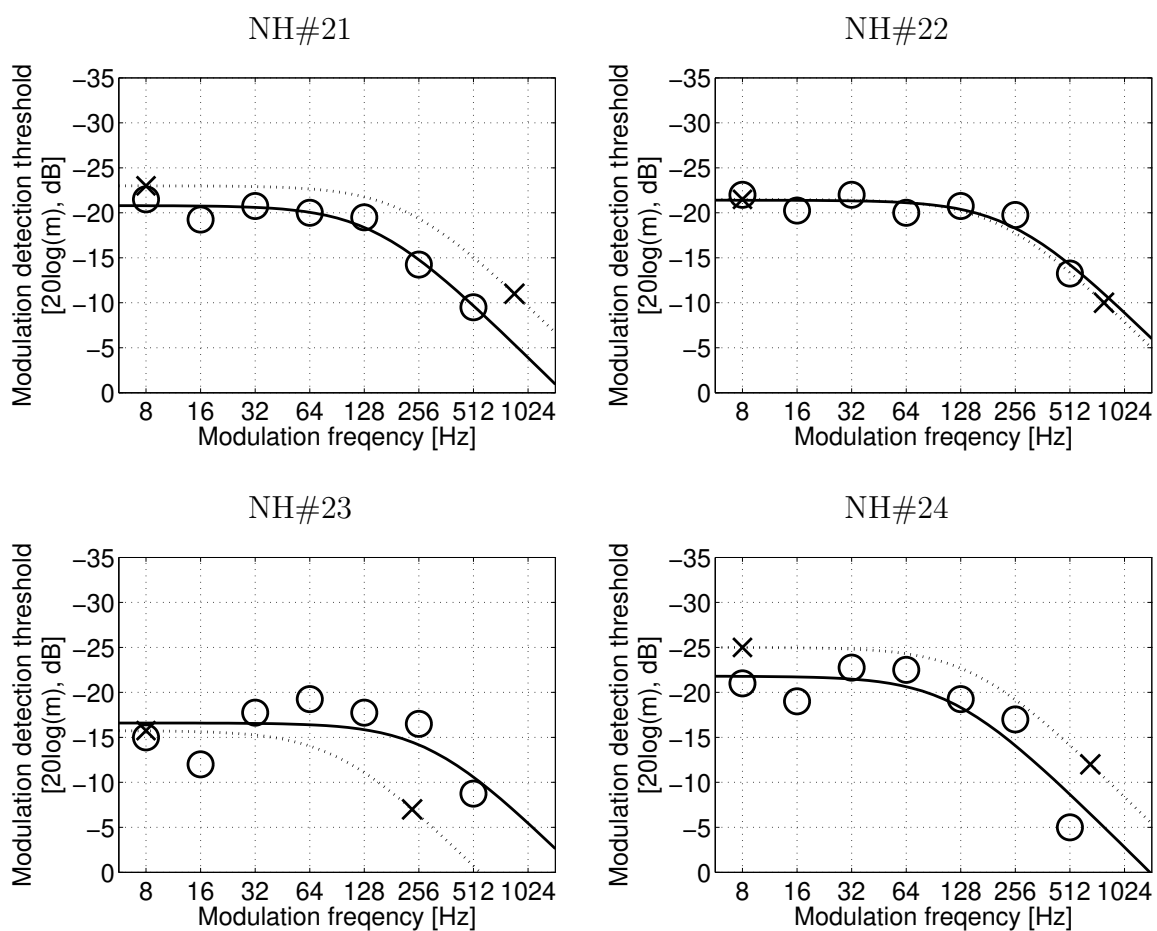


図 A.6: NH#21, NH#22, NH#23 および NH#24 の従来法と提案法 (two-point method) で得られた検知閾と、推定された TMTF 形状

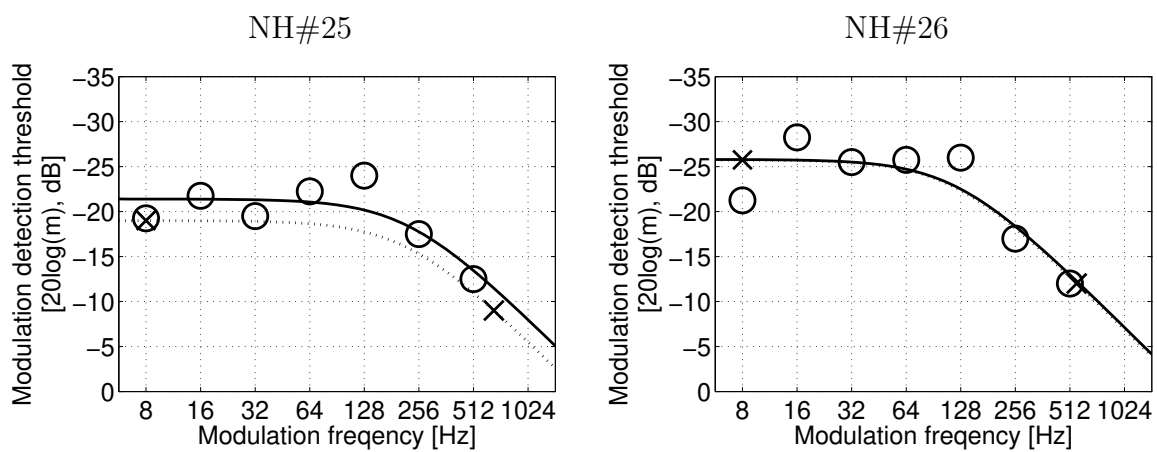


図 A.7: NH#25 および NH#26 の従来法と提案法（two-point method）で得られた検知閾と、推定された TMTF 形状

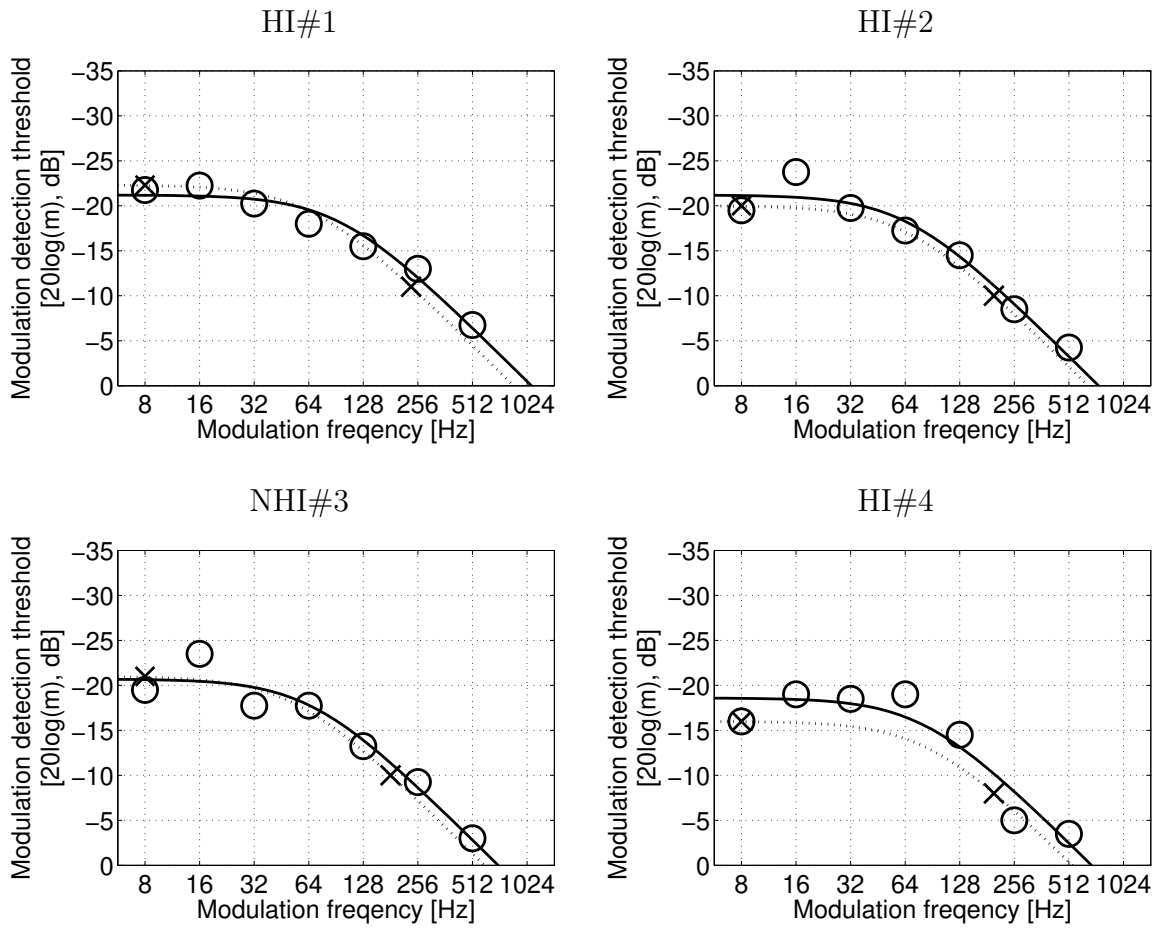


図 A.8: HI#1, HI#2, HI#3 および HI#4 の従来法と提案法（two-point method）で得られた検知閾と、推定された TMTF 形状

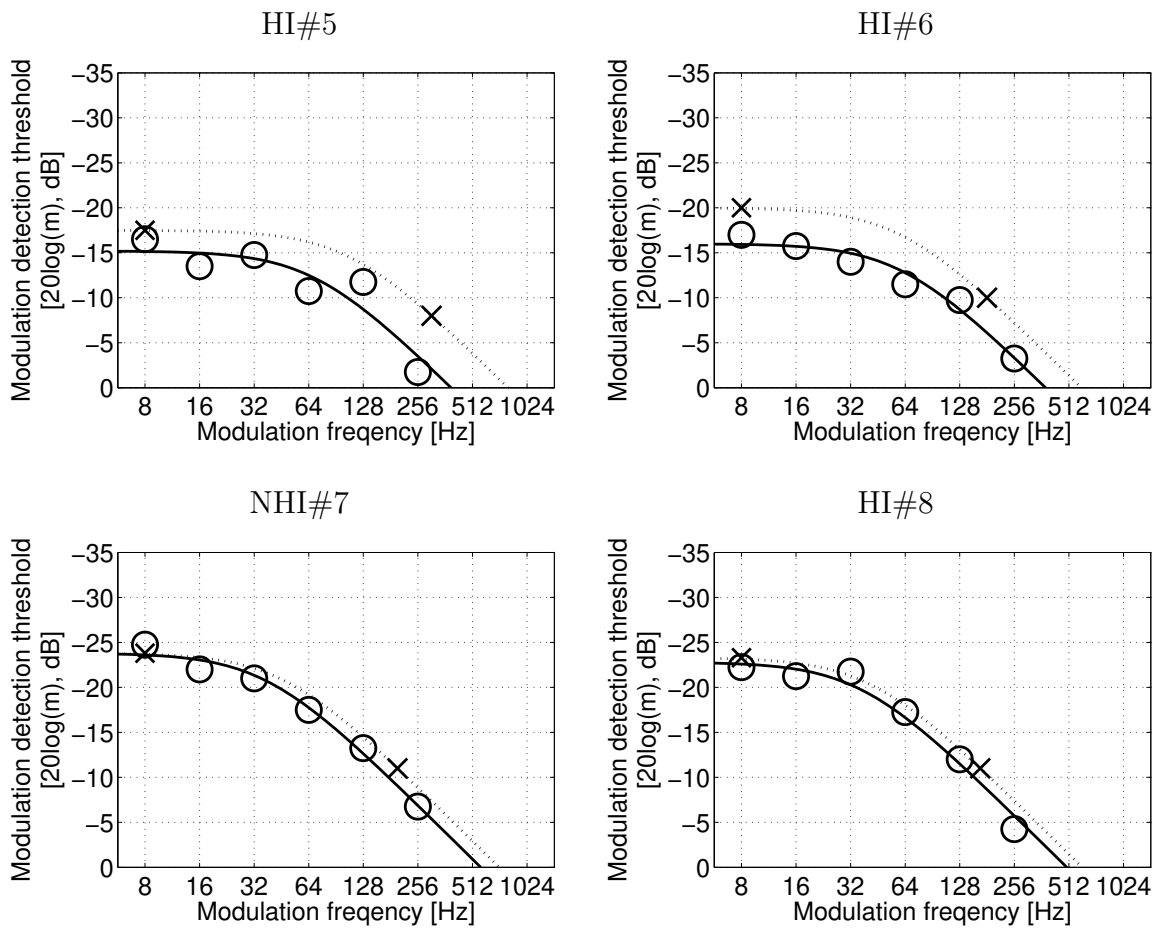


図 A.9: HI#5, HI#6, HI#7 および HI#8 の従来法と提案法（two-point method）で得られた検知閾と、推定された TMTF 形状

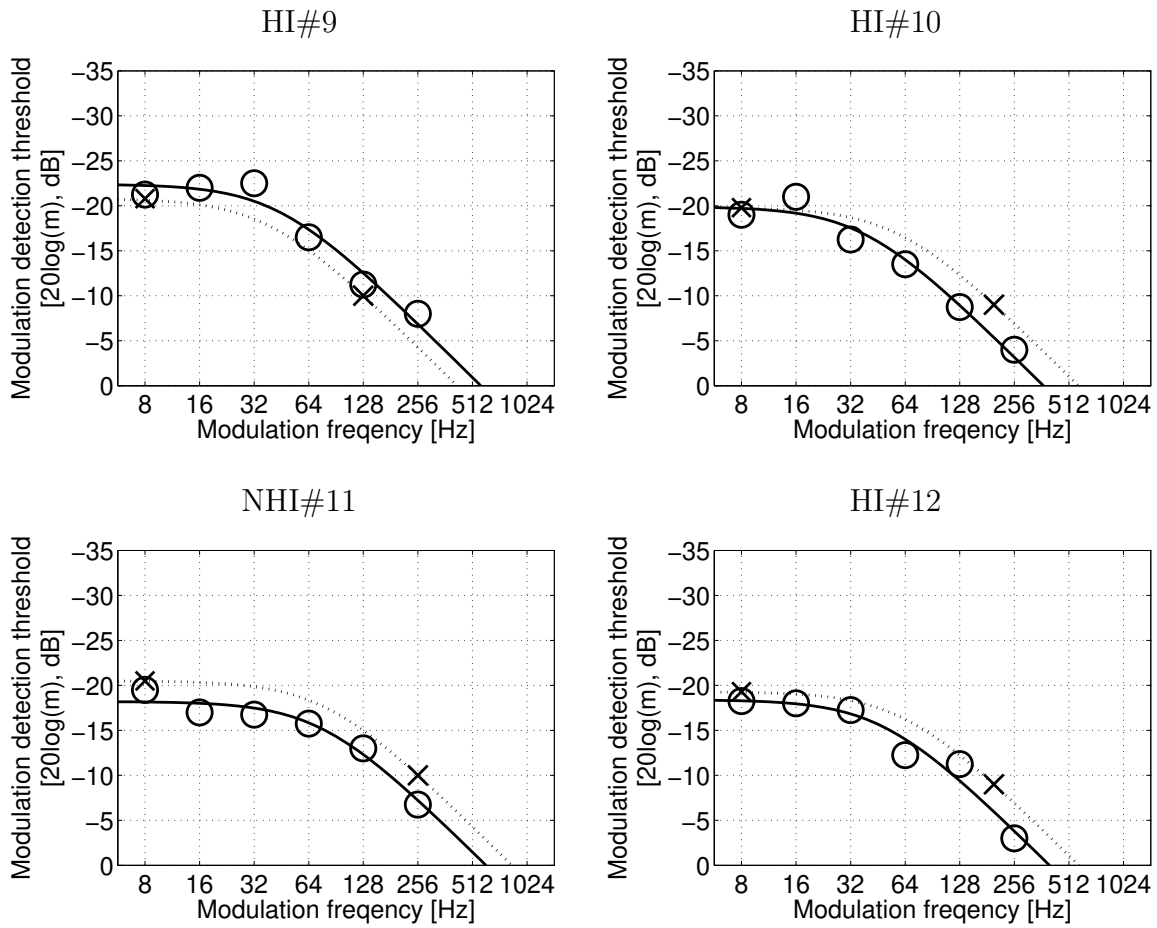


図 A.10: HI#9, HI#10, HI#11 および HI#12 の従来法と提案法 (two-point method) で得られた検知閾と、推定された TMTF 形状

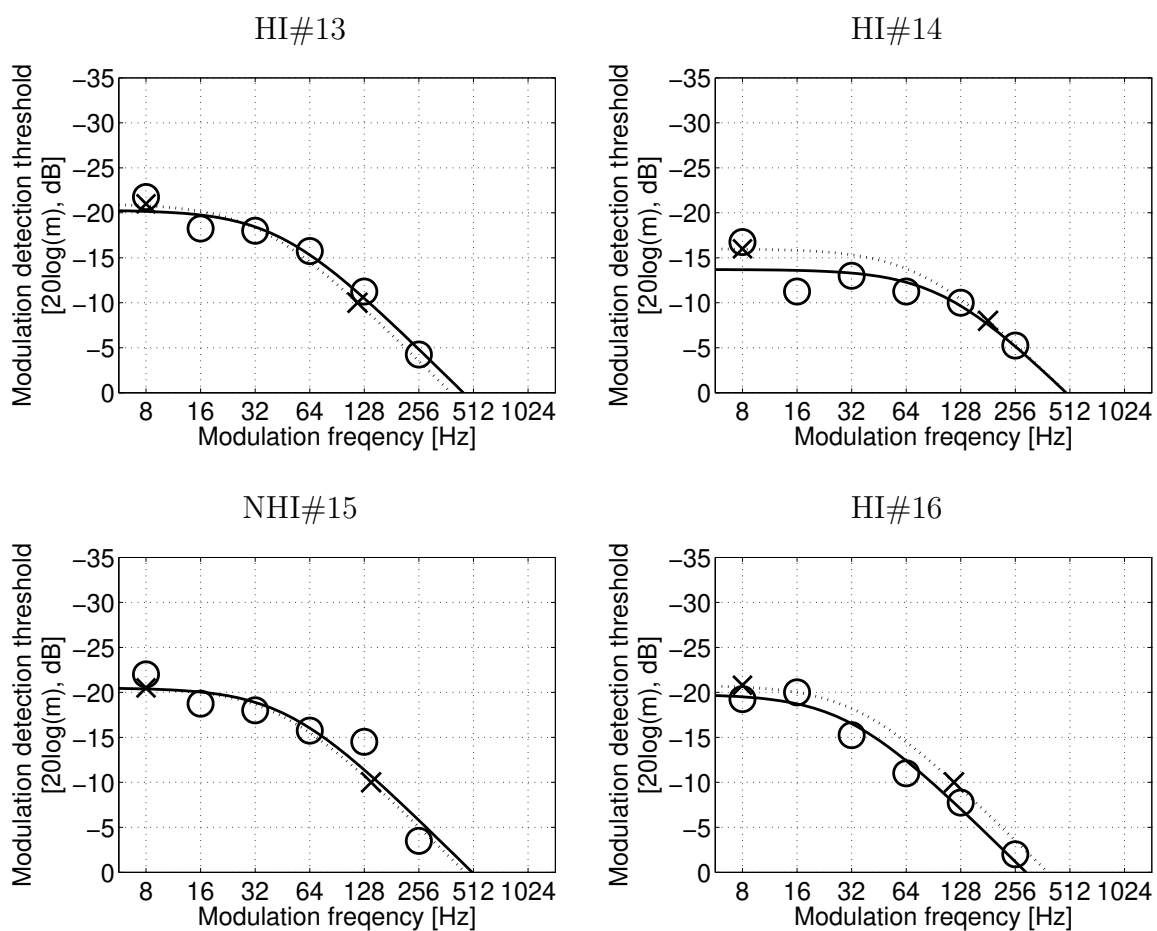


図 A.11: HI#13, HI#14, HI#15 および HI#16 の従来法と提案法 (two-point method) で得られた検知閾と、推定された TMTF 形状

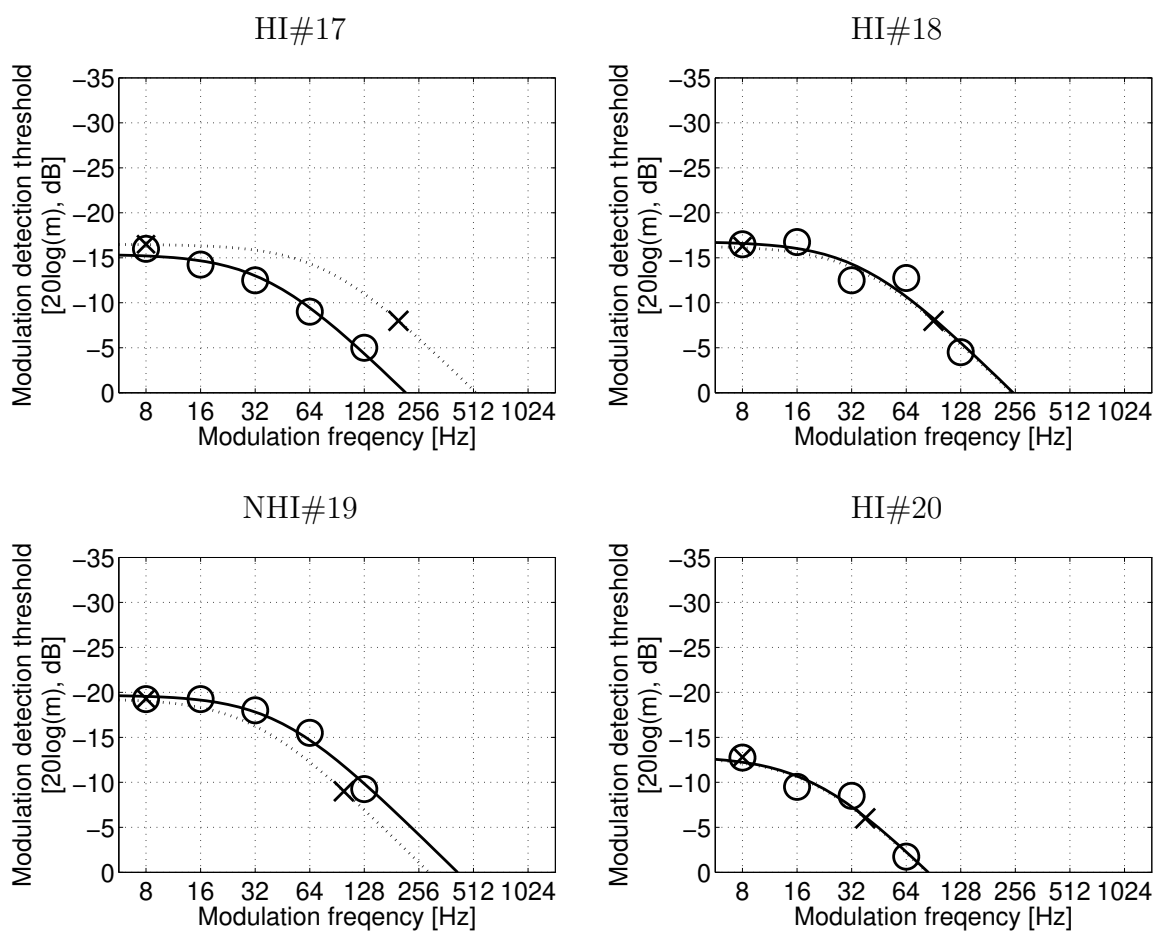


図 A.12: HI#17, HI#18, HI#19 および HI#20 の従来法と提案法 (two-point method) で得られた検知閾と、推定された TMTF 形状

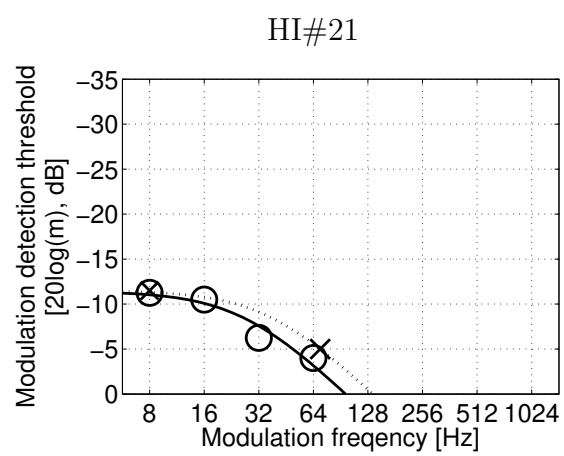


図 A.13: HI#21 の従来法と提案法（two-point method）で得られた検知閾と，推定された TMTF 形状

付 録 B

各被験者の ABR

B.1 極性 (+) と (-) の信号によって誘発された反応

第 3.6.1 節で表示しなかった被験者の反応を示す。図 B.1～B.12 に，本研究で得られた極性 (+) と (-) の信号によって誘発された反応を示す。

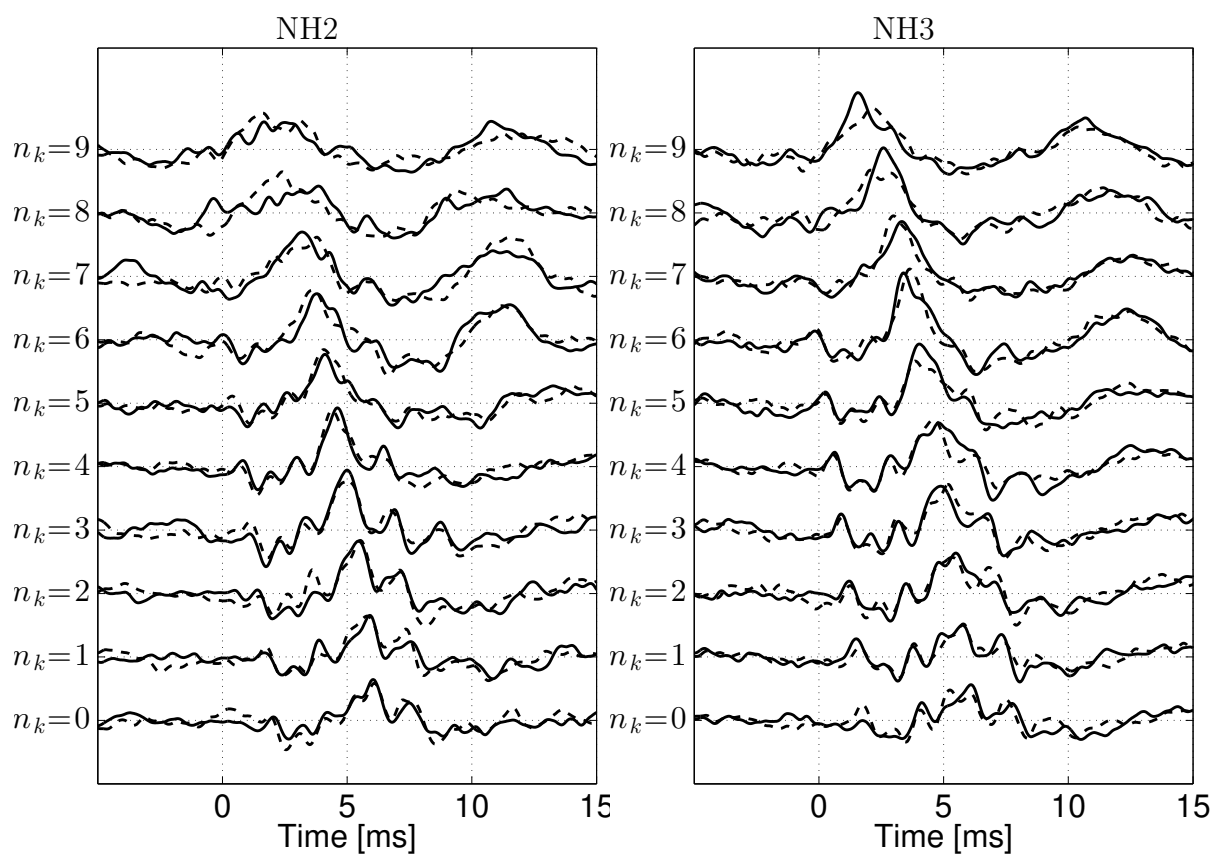


図 B.1: NH2 および NH3 の極性 (+) と (-) の信号によって誘発された反応。実線が極性 (+) によって誘発された反応，破線が極性 (-) によって誘発された反応を示しており，下から $n_k=0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9$ の場合の刺激音で誘発された反応を示す。また，横軸は時間を示しており，0 ms はクリック音 ($n_k = 0$) を提示したタイミングを表す。

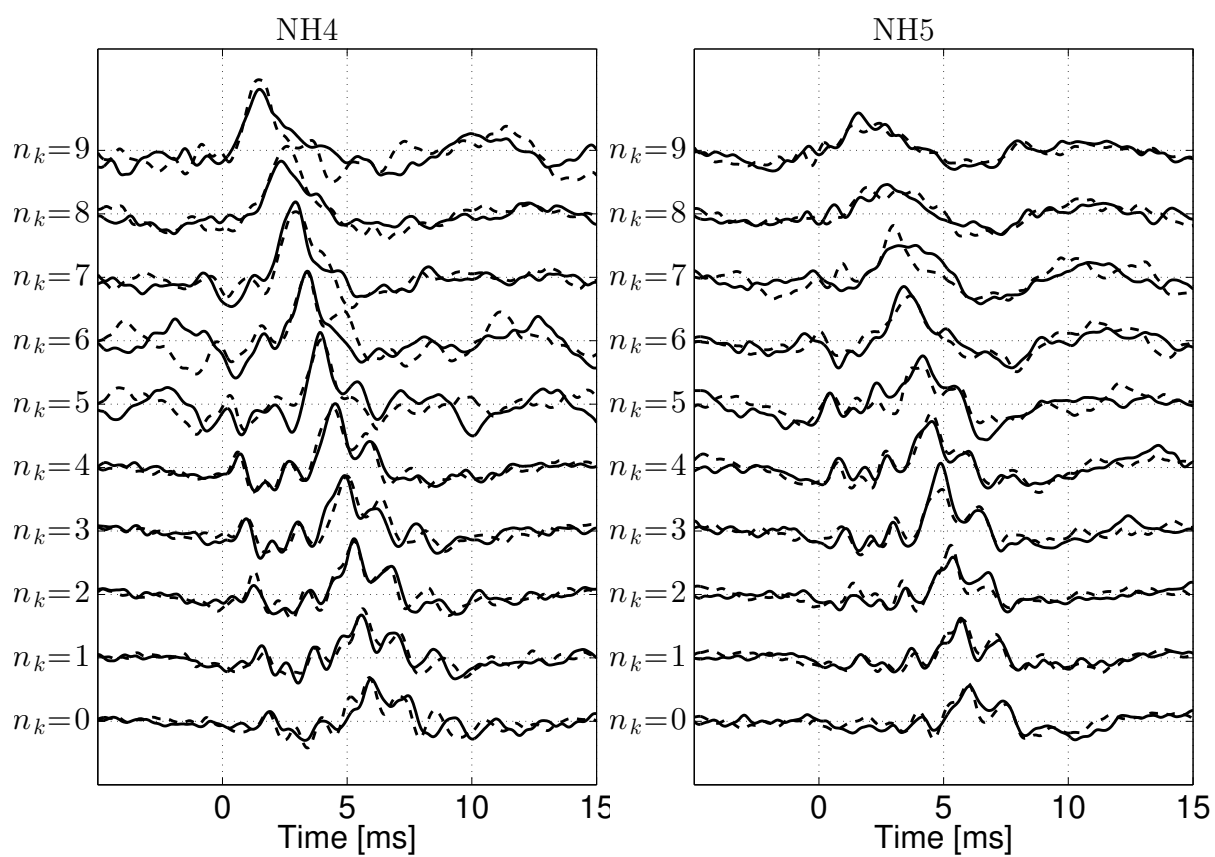


図 B.2: NH4 および NH5 の極性 (+) と (-) の信号によって誘発された反応

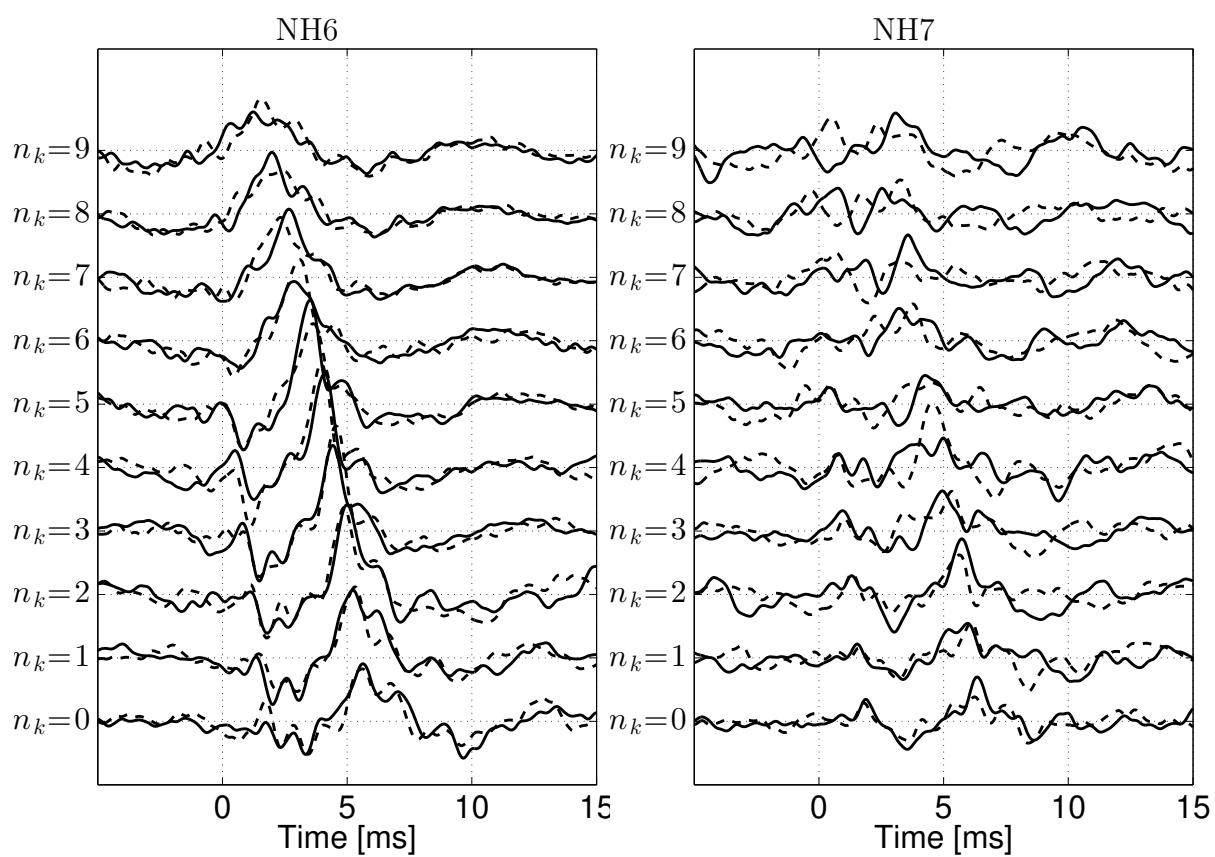


図 B.3: NH6 および NH7 の極性 (+) と (-) の信号によって誘発された反応

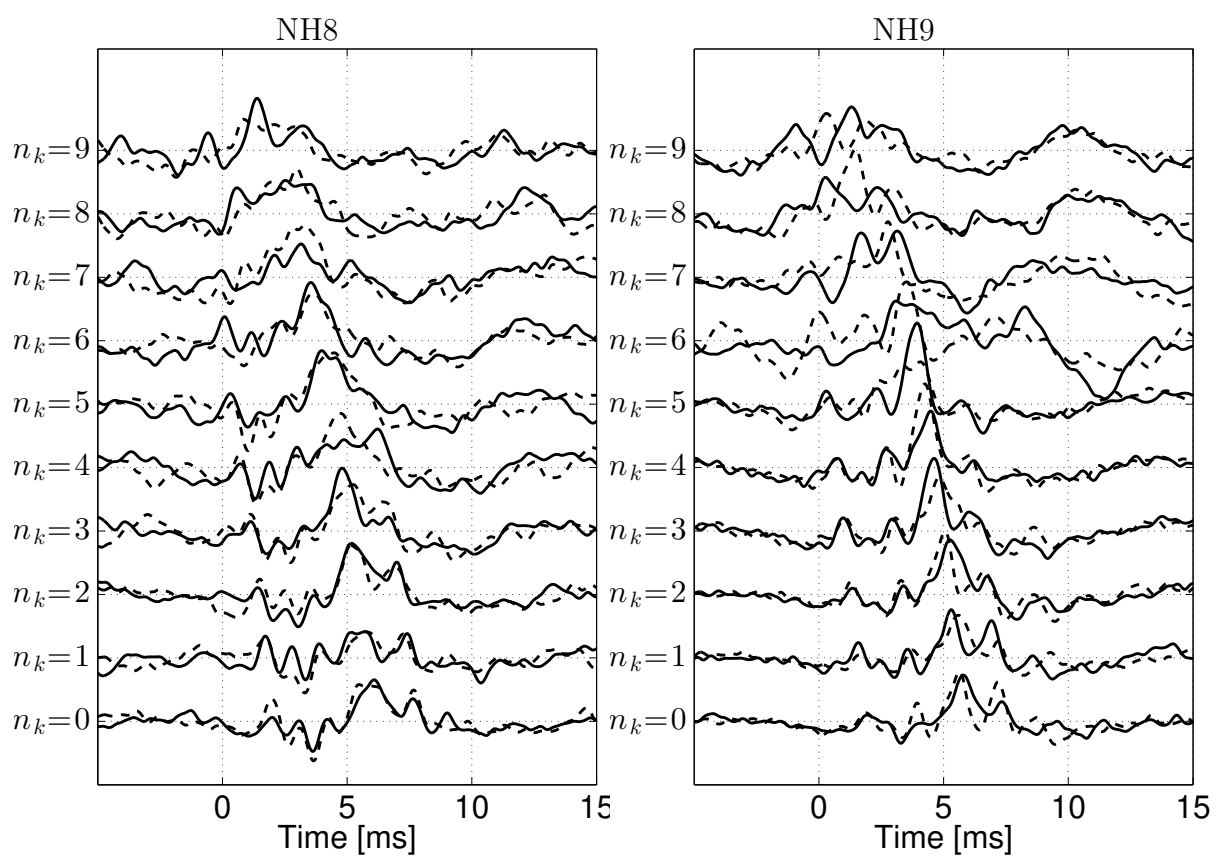


図 B.4: NH8 および NH9 の極性 (+) と (-) の信号によって誘発された反応

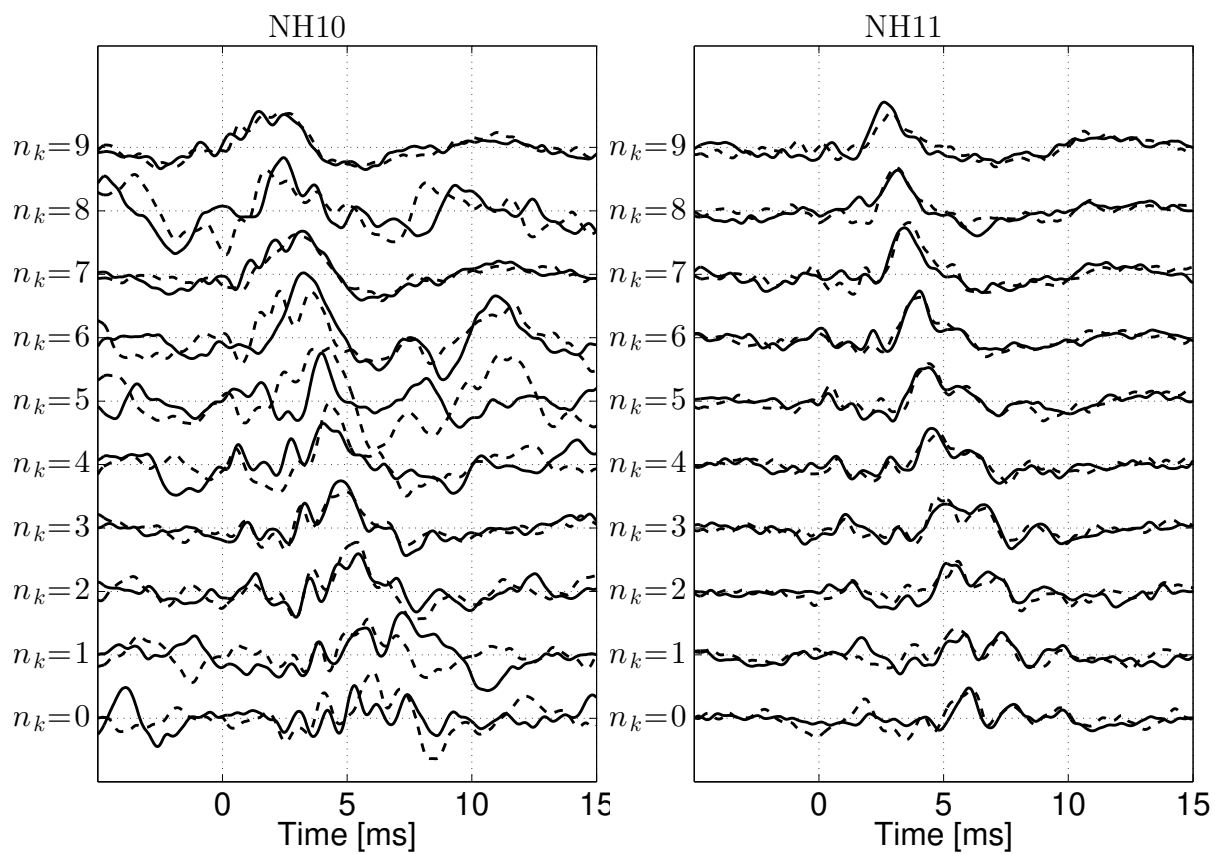


図 B.5: NH10 および NH11 の極性 (+) と (-) の信号によって誘発された反応

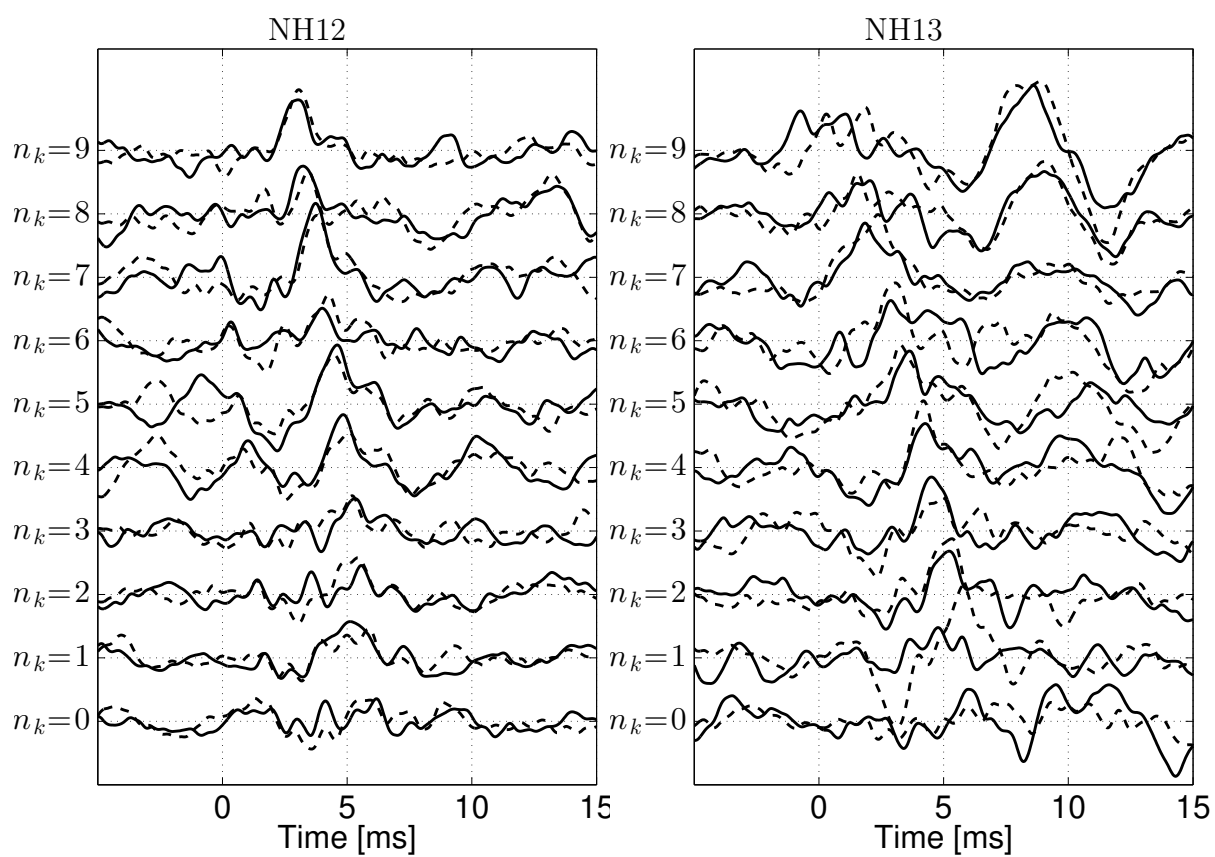


図 B.6: NH12 および NH13 の極性 (+) と (-) の信号によって誘発された反応

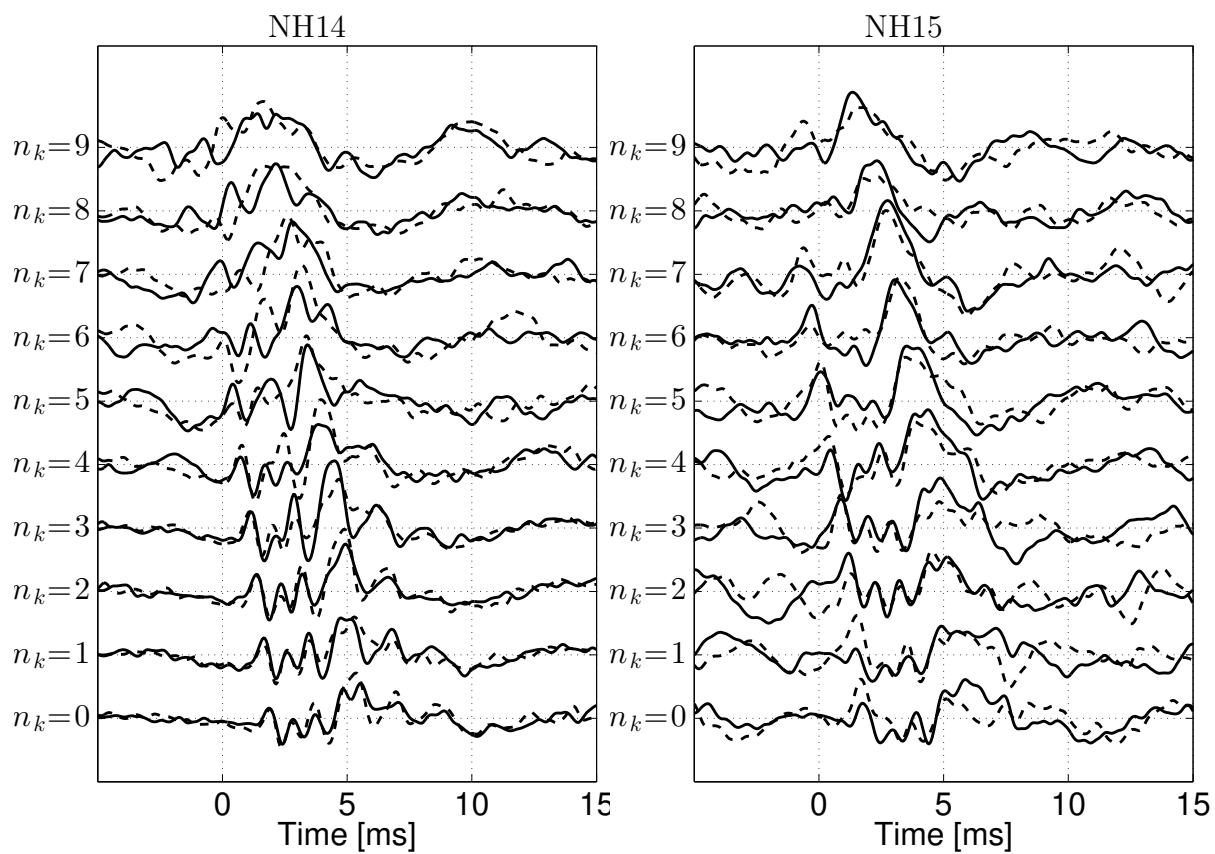


図 B.7: NH14 および NH15 の極性 (+) と (-) の信号によって誘発された反応

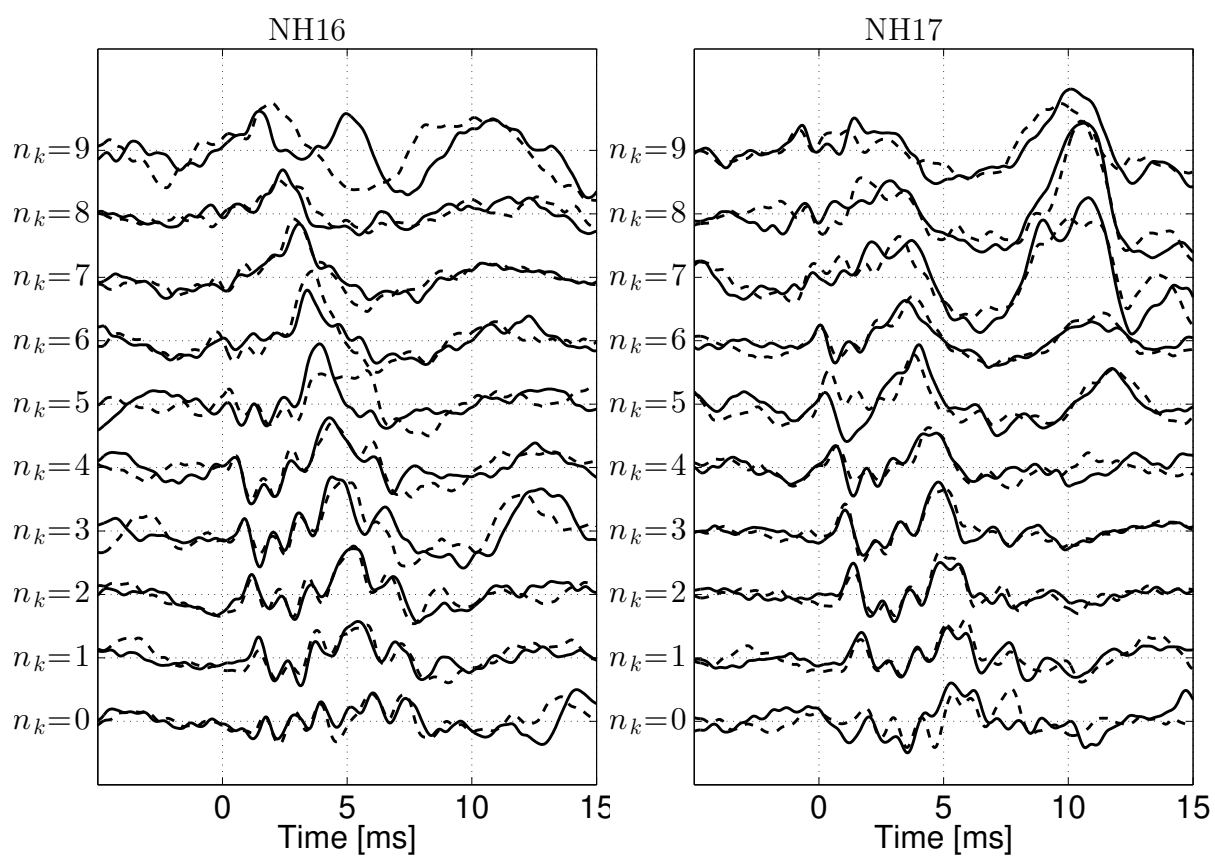


図 B.8: NH16 および NH17 の極性 (+) と (-) の信号によって誘発された反応

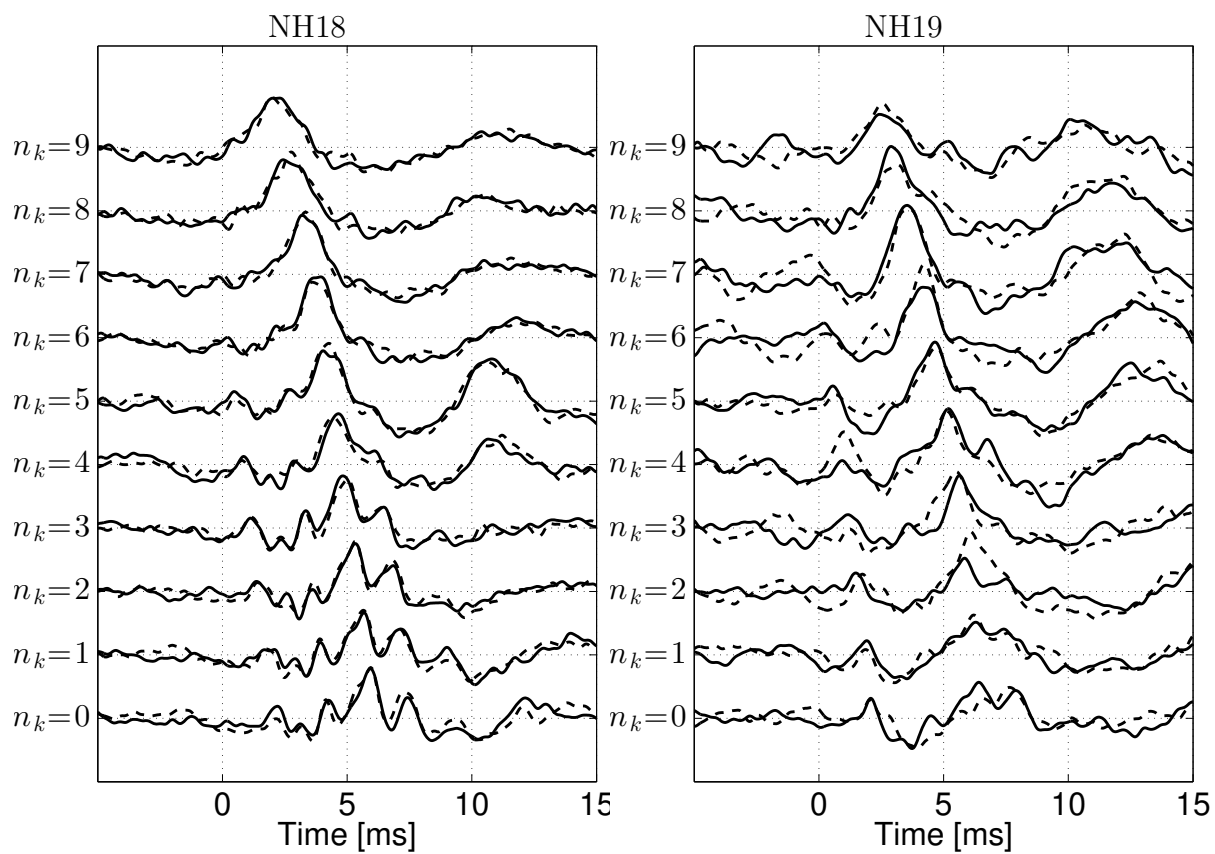


図 B.9: NH18 および NH19 の極性 (+) と (-) の信号によって誘発された反応

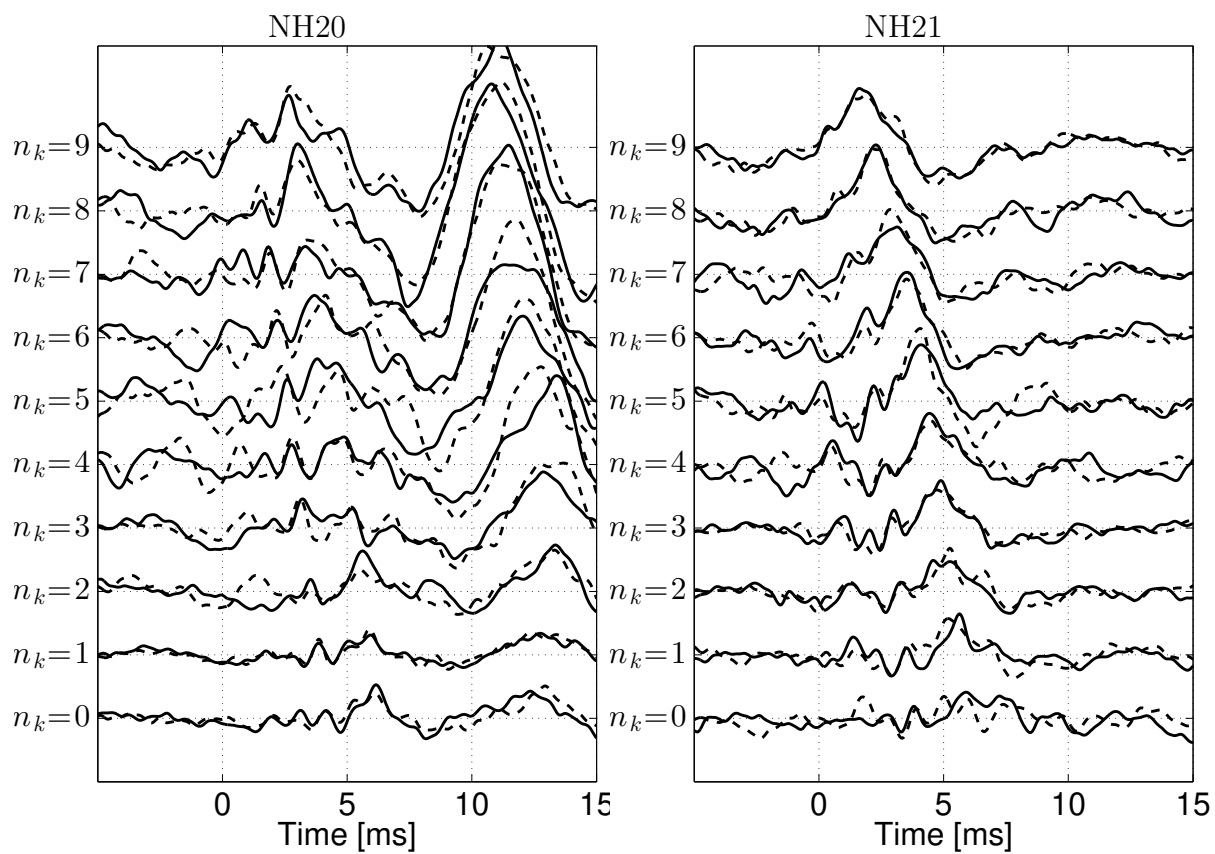


図 B.10: NH20 および NH21 の極性 (+) と (-) の信号によって誘発された反応

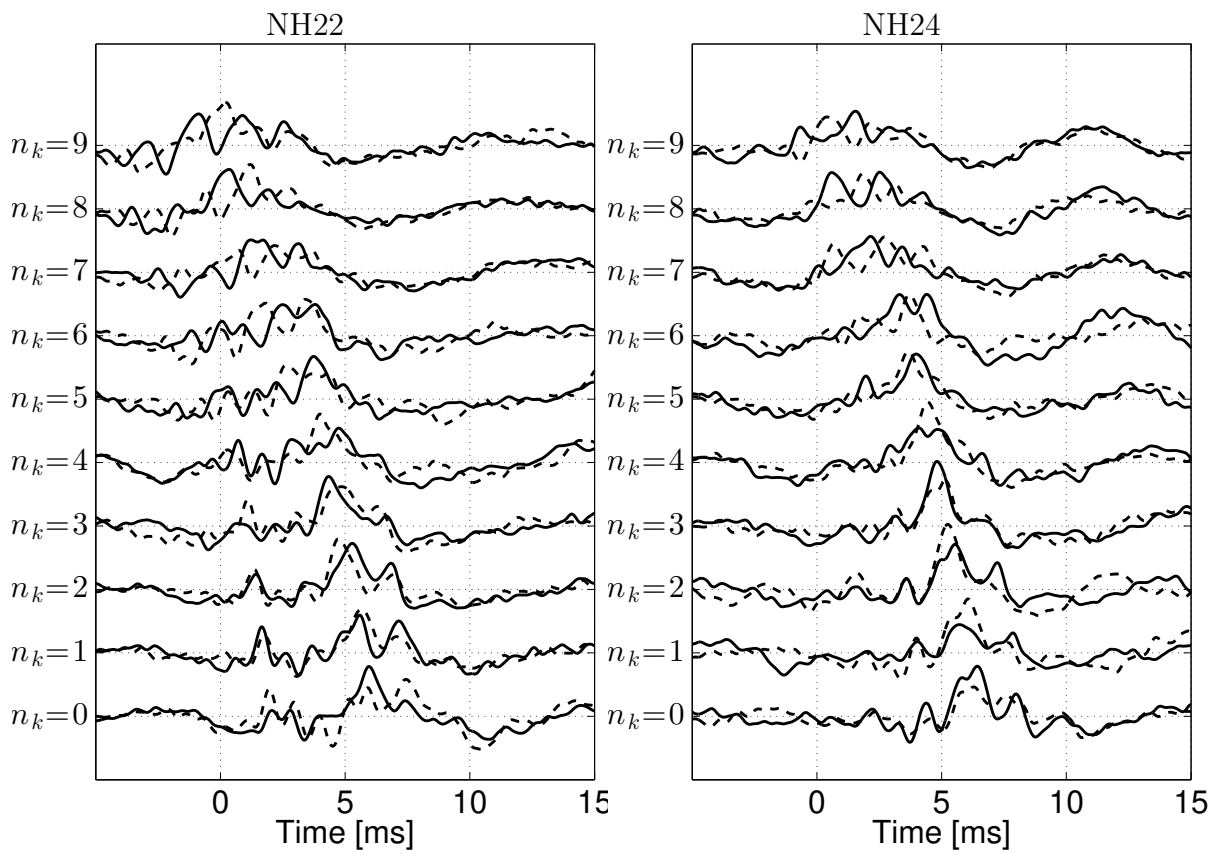


図 B.11: NH22 および NH24 の極性 (+) と (-) の信号によって誘発された反応

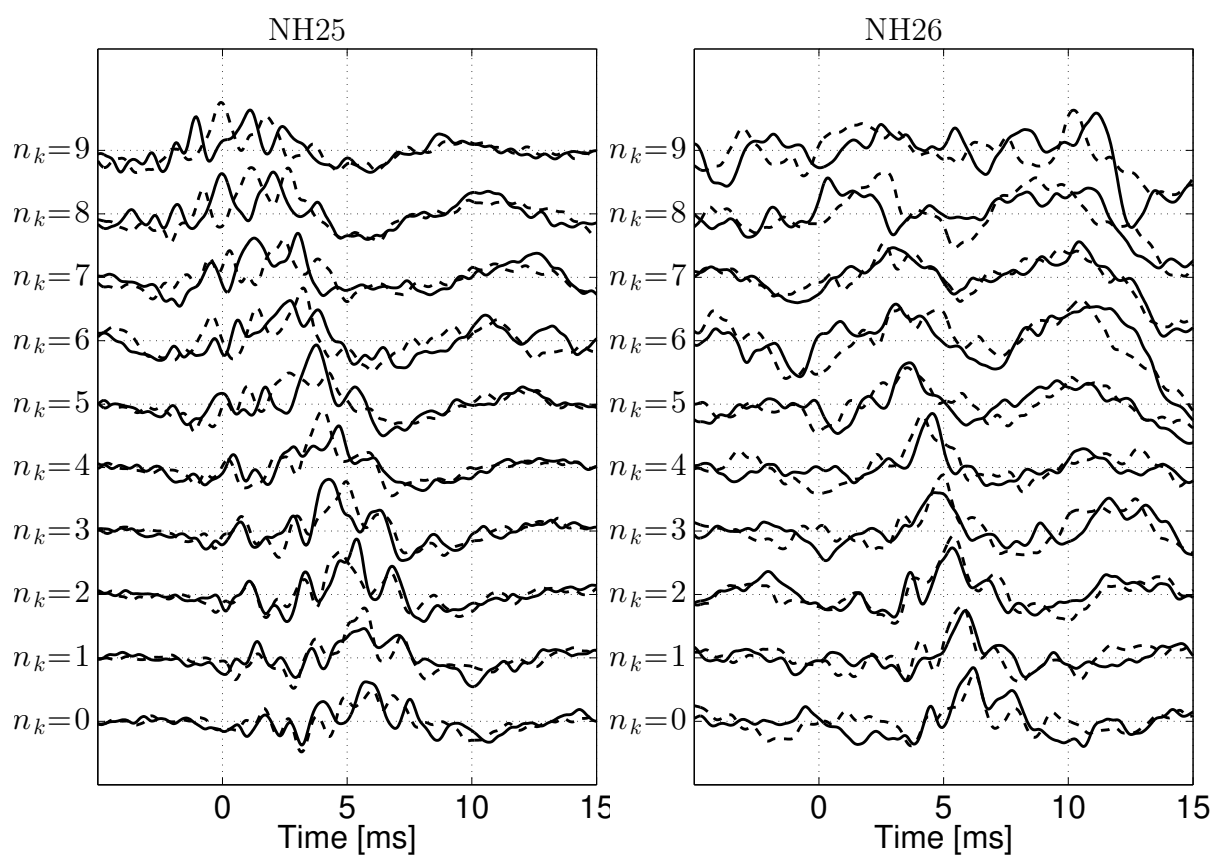


図 B.12: NH25 および NH26 の極性 (+) と (-) の信号によって誘発された反応

B.2 ABR および wave-I, wave-V の振幅

第 3.6.2 節で表示しなかった被験者の反応を示す。第 3.6.1 節で述べたように相関係数により分析対象となった被験者の ABR および wave-I, wave-V の振幅の値を図 B.13～B.23 に示す。

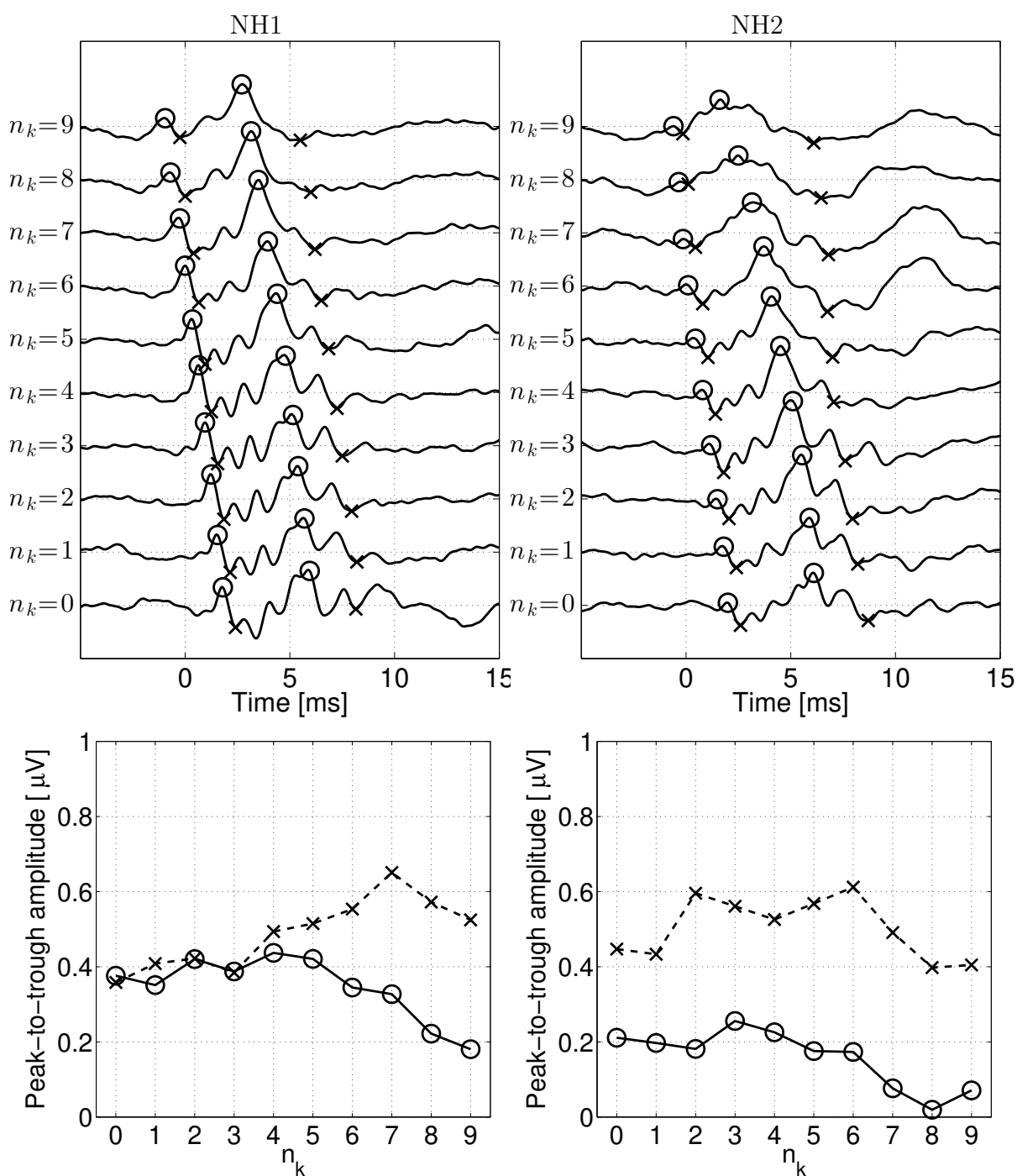


図 B.13: NH1 および NH2 の ABR (上図) および wave-I, wave-V の振幅の値 (下図)。上図は、下から $n_k=0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9$ の場合の刺激音で誘発された反応を示す。○印が wave-I および wave-V の位置, ×印がトラフの位置を示す。また、横軸は時間を示しており、0 ms はクリック音 ($n_k = 0$) を提示したタイミングを表す。

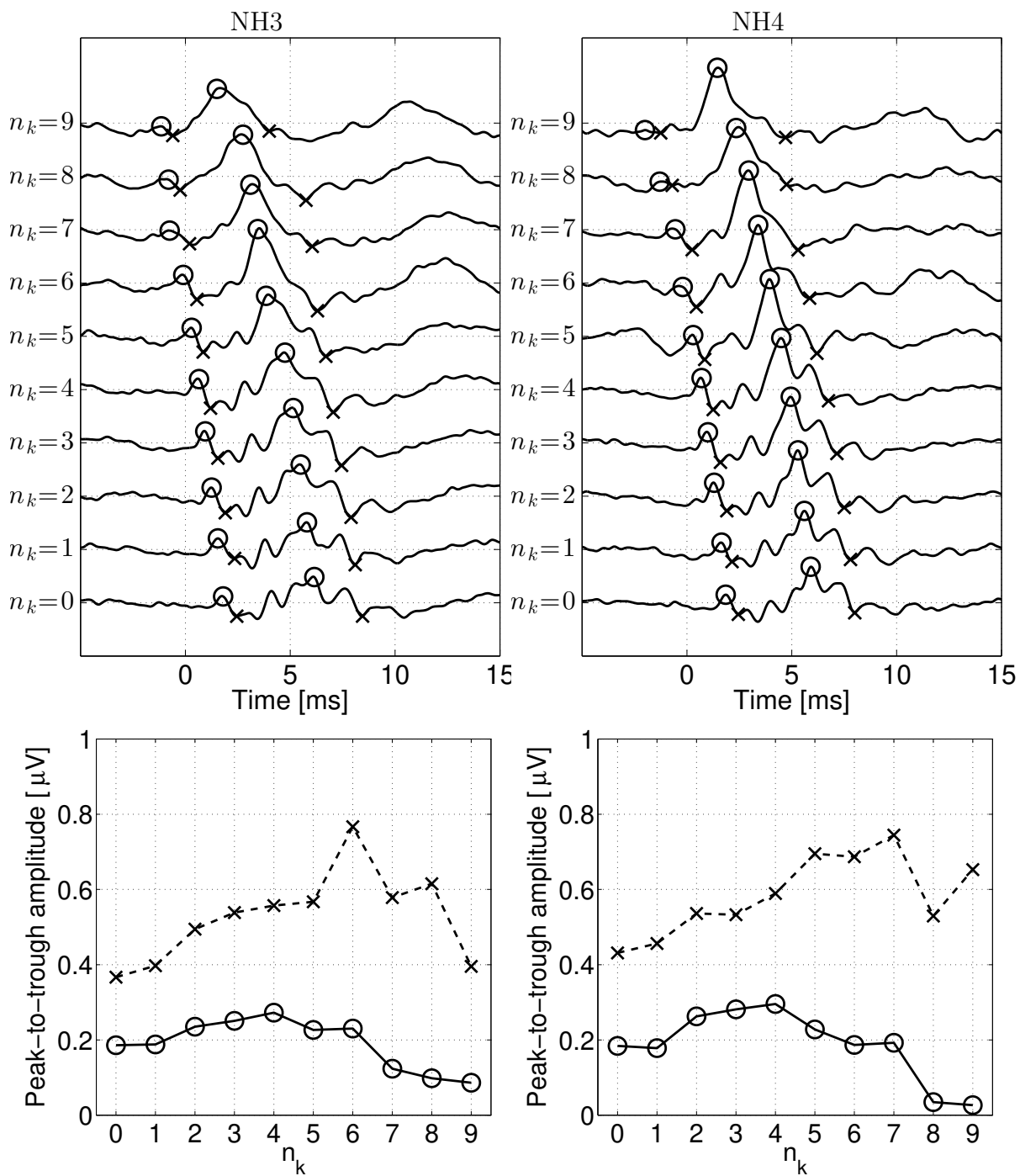


図 B.14: NH3 および NH4 の ABR（上図）および wave-I, wave-V の振幅の値（下図）

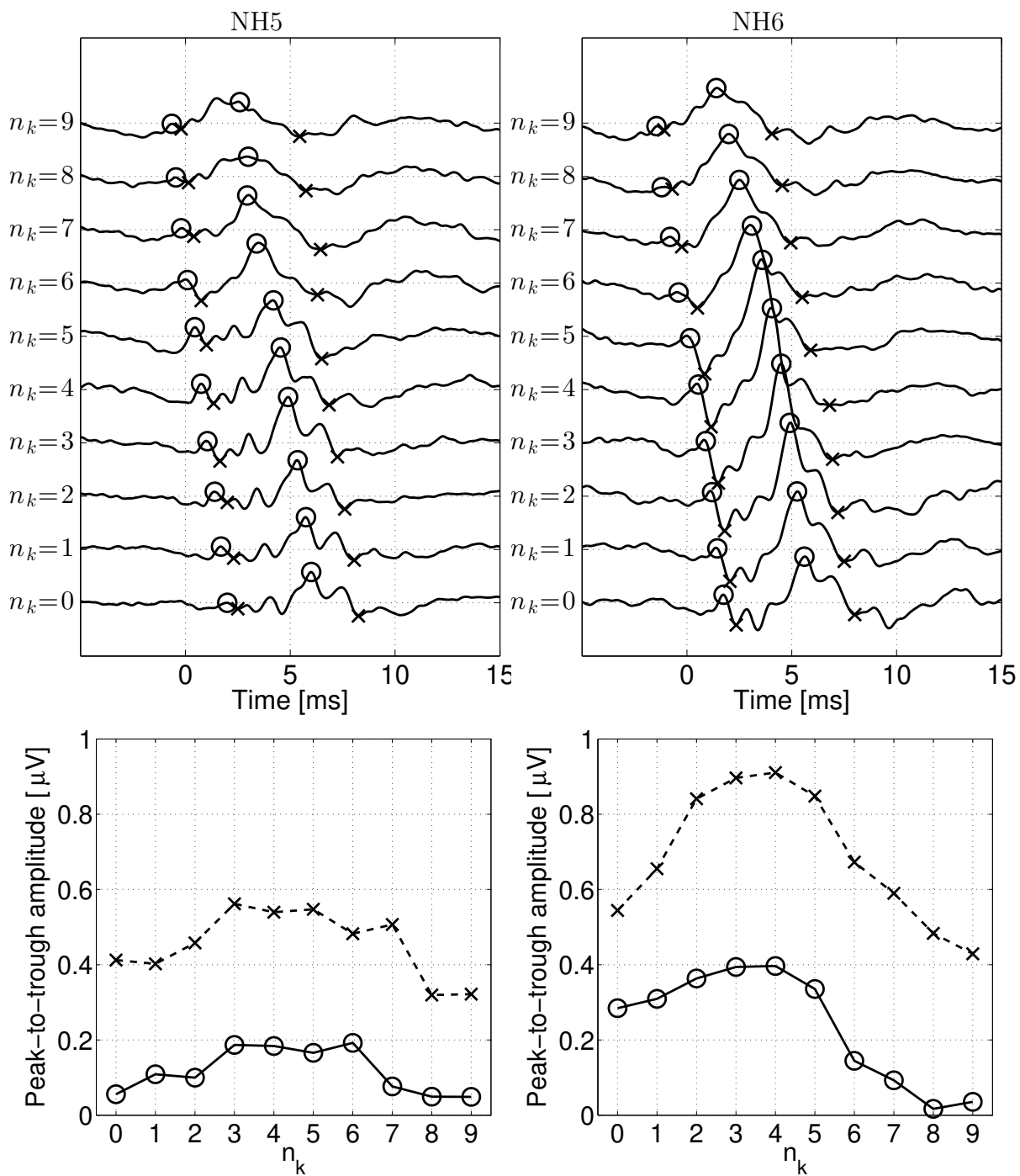


図 B.15: NH5 および NH6 の ABR（上図）および wave-I, wave-V の振幅の値（下図）

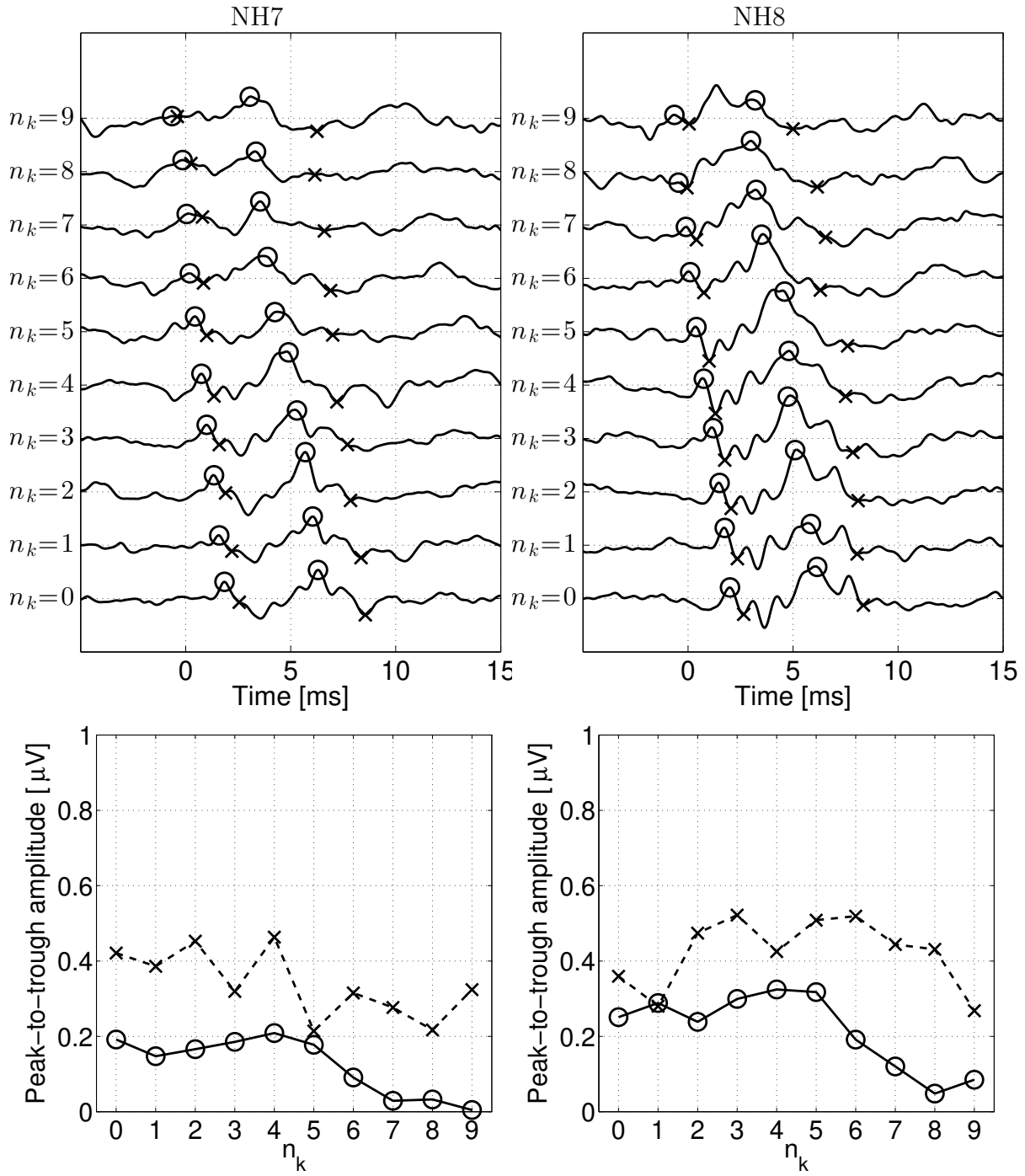


図 B.16: NH7 および NH8 の ABR（上図）および wave-I, wave-V の振幅の値（下図）

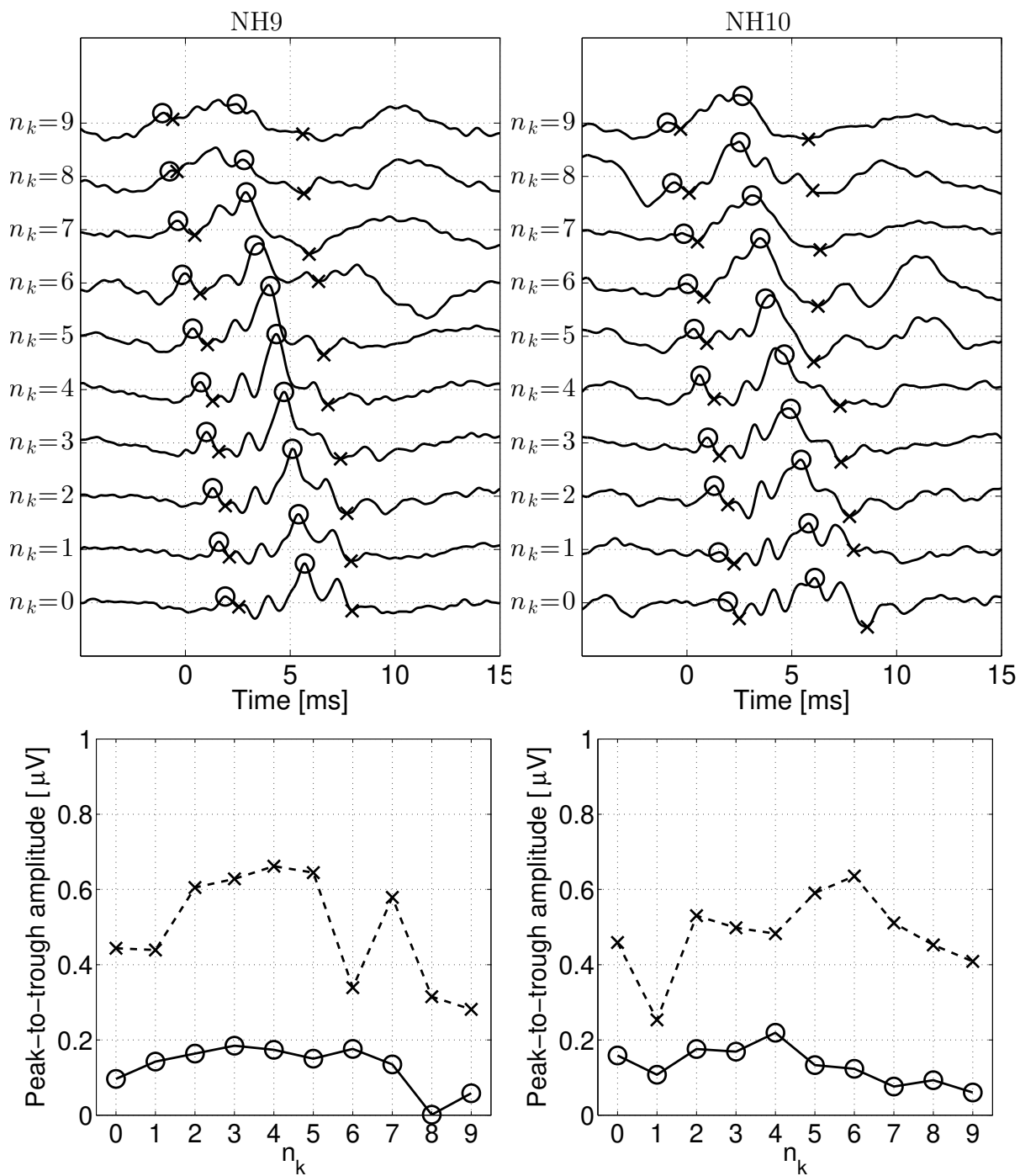


図 B.17: NH9 および NH10 の ABR（上図）および wave-I, wave-V の振幅の値（下図）

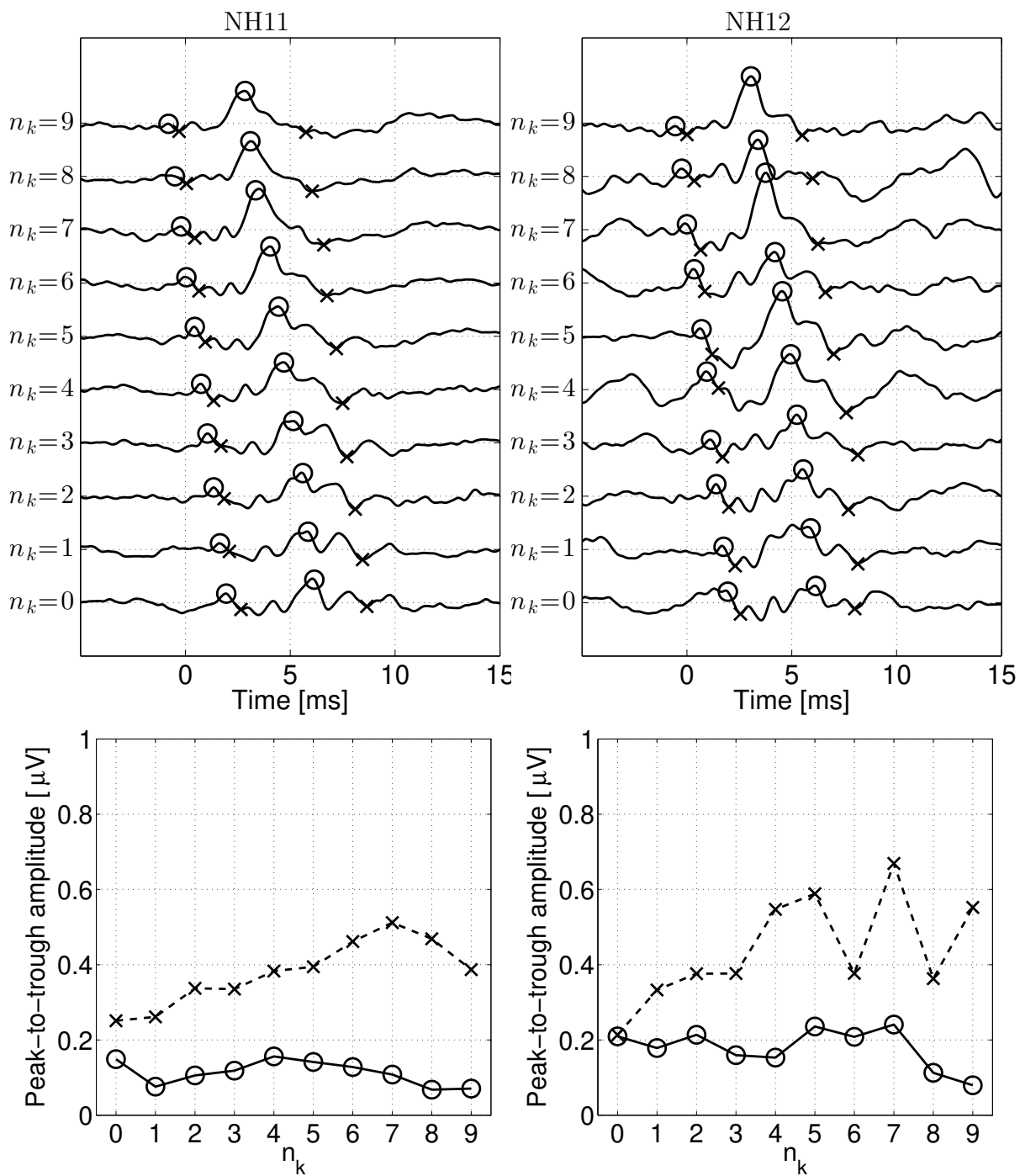


図 B.18: NH11 および NH12 の ABR (上図) および wave-I, wave-V の振幅の値 (下図)

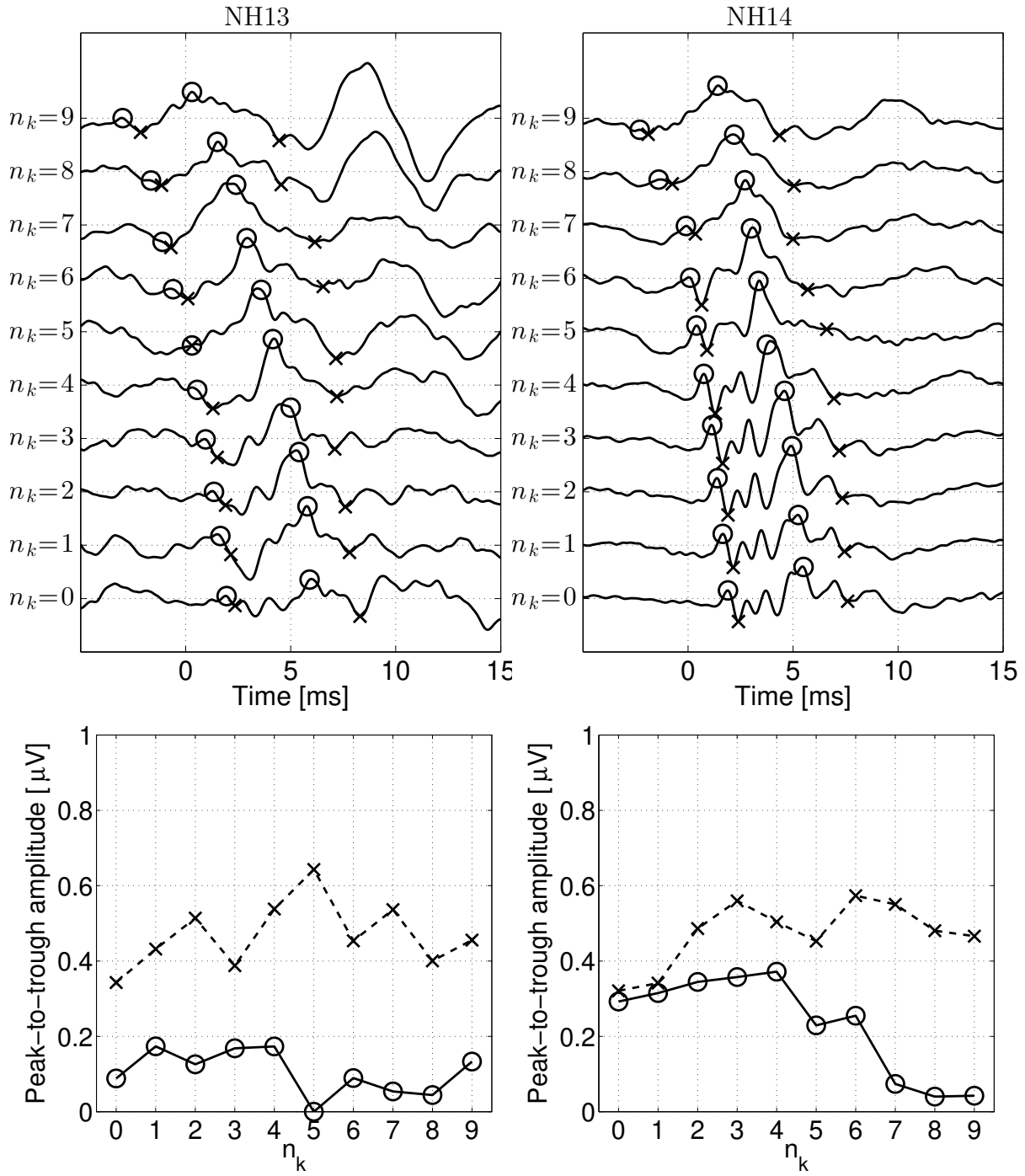


図 B.19: NH13 および NH14 の ABR（上図）および wave-I, wave-V の振幅の値（下図）

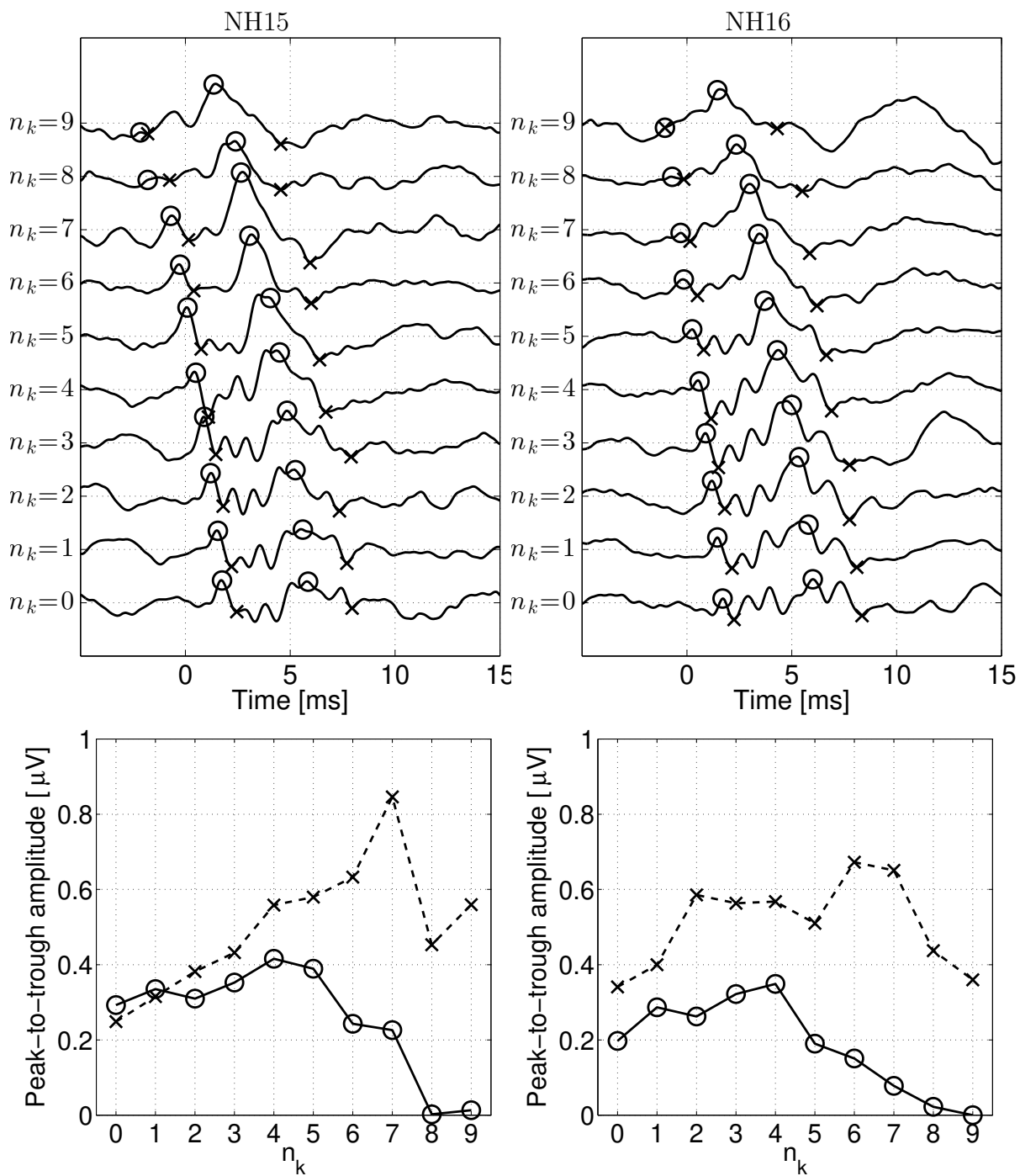


図 B.20: NH15 および NH16 の ABR（上図）および wave-I, wave-V の振幅の値（下図）

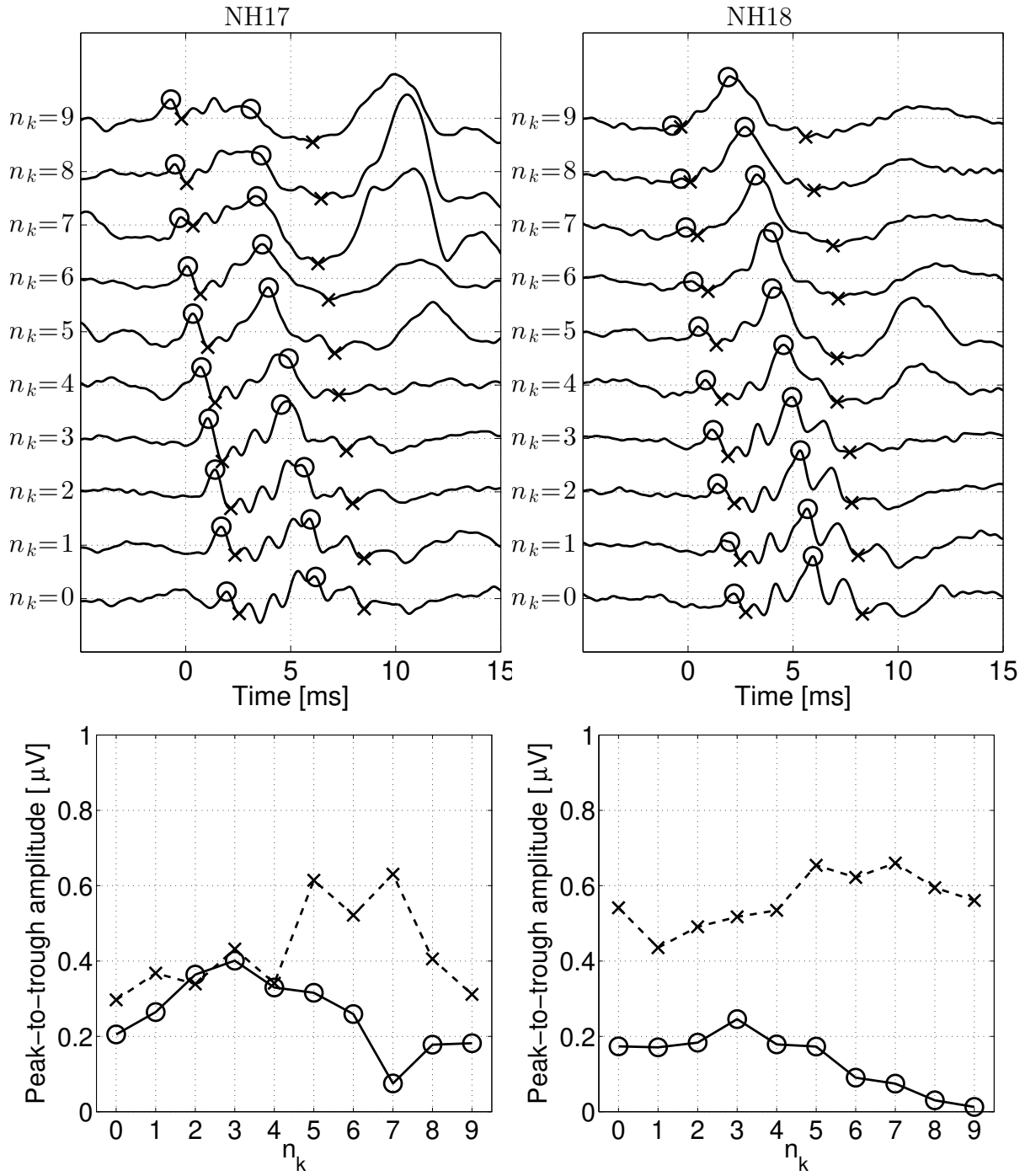


図 B.21: NH17 および NH18 の ABR（上図） および wave-I, wave-V の振幅の値（下図）

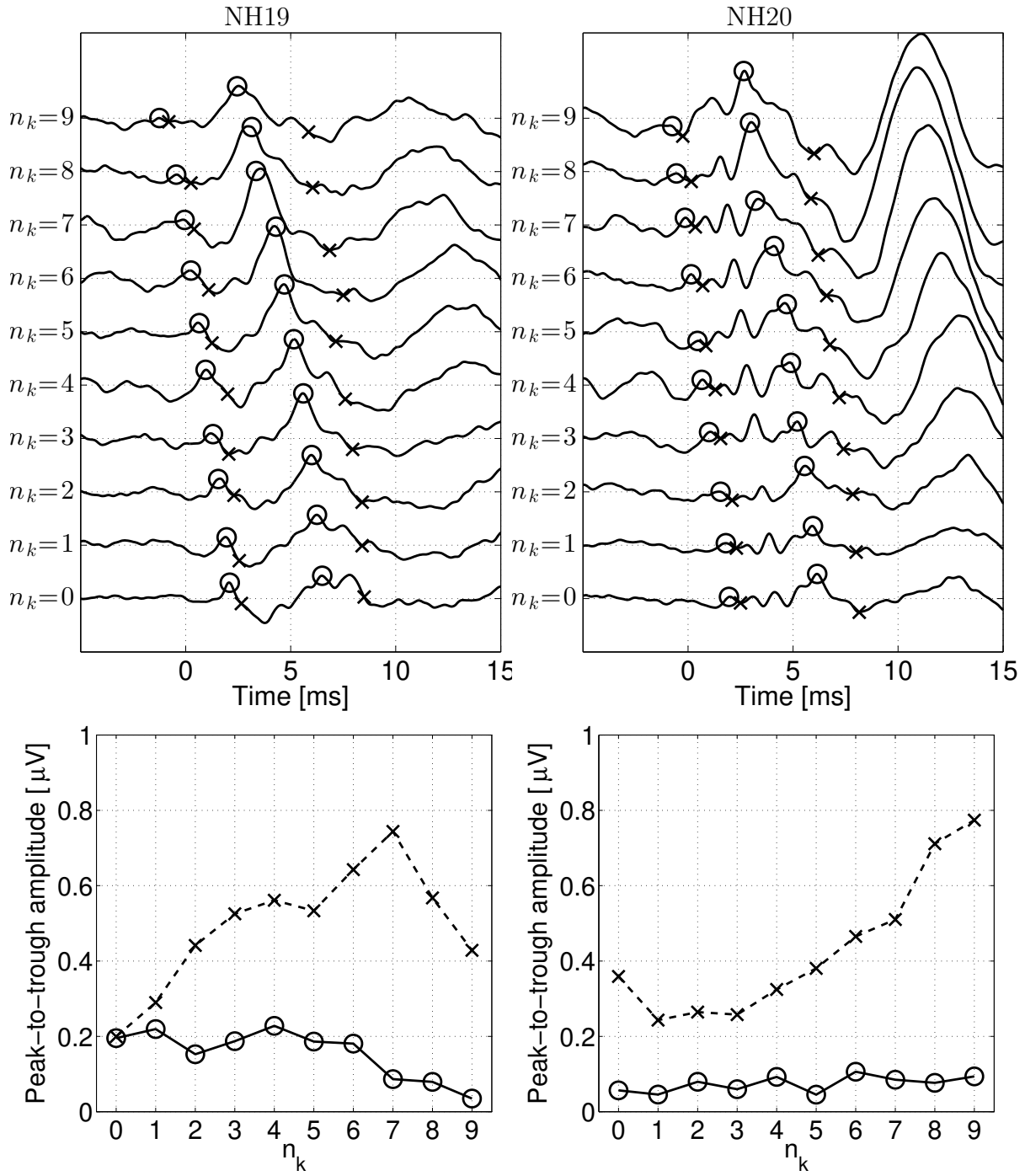


図 B.22: NH19 および NH20 の ABR（上図）および wave-I, wave-V の振幅の値（下図）

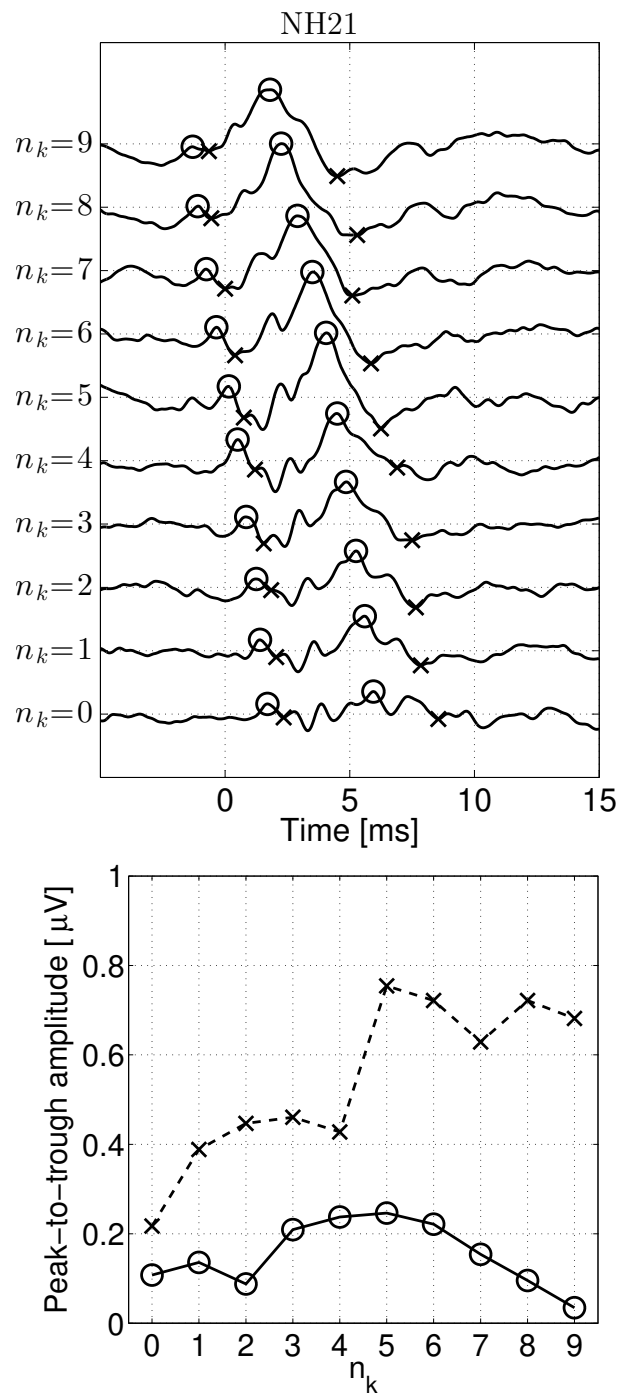


図 B.23: NH21 の ABR (上図) および wave-I, wave-V の振幅の値 (下図)

B.3 繰り返し測定によって得られた反応

第 3.7.1 節で表示しなかった被験者の反応を示す。図 B.24, B.25 に、繰り返し測定により得られた極性 (+) と (-) の信号によって誘発された反応を示す。

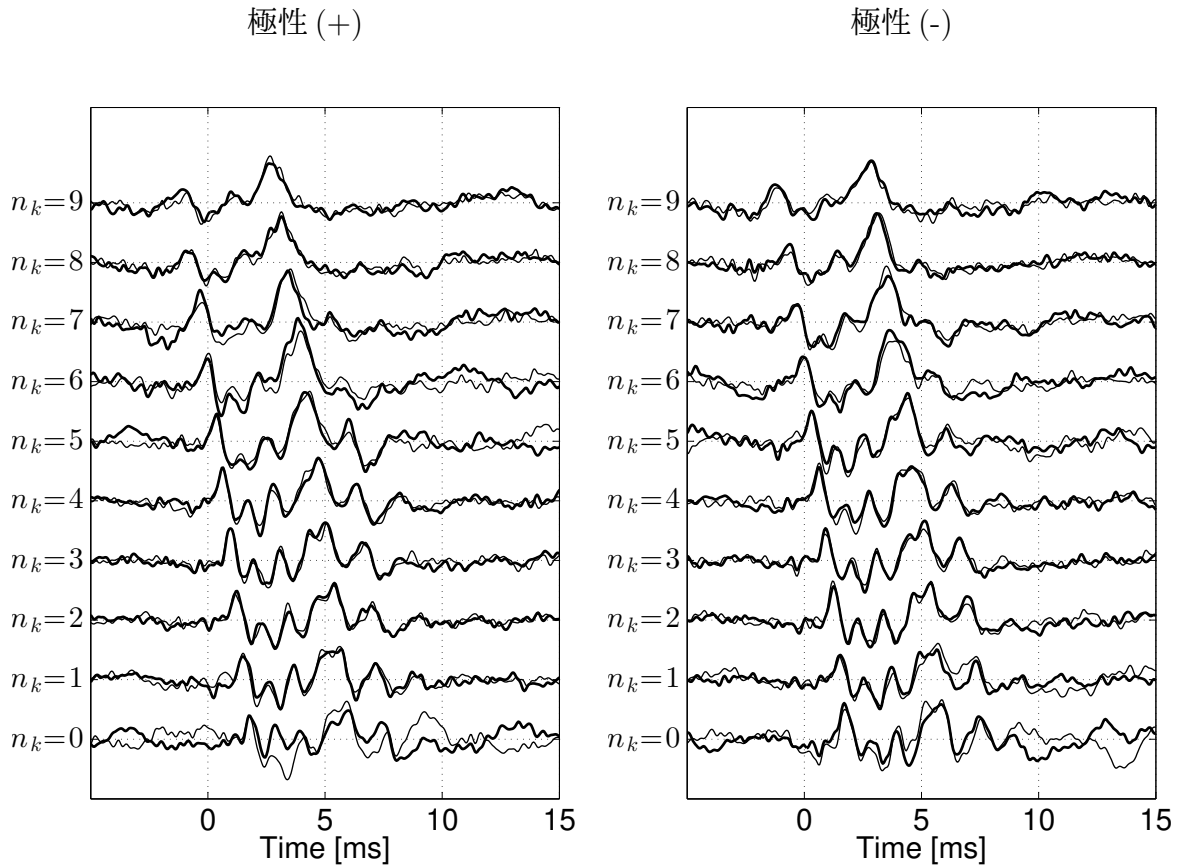


図 B.24: 繰り返し測定によって得られた NH1 の極性 (+) と (-) の信号で誘発された反応。左図が極性 (+) の信号によって誘発された反応で，右図が極性 (-) の反応を示す。細線が 1 回目の測定結果で，太線が 2 回目の測定結果を示しており，下から $n_k=0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9$ の場合の刺激音で誘発された反応を示す。また，横軸は時間を示しており，0 ms はクリック音 ($n_k=0$) を提示したタイミングを表す。

極性 (+)

極性 (-)

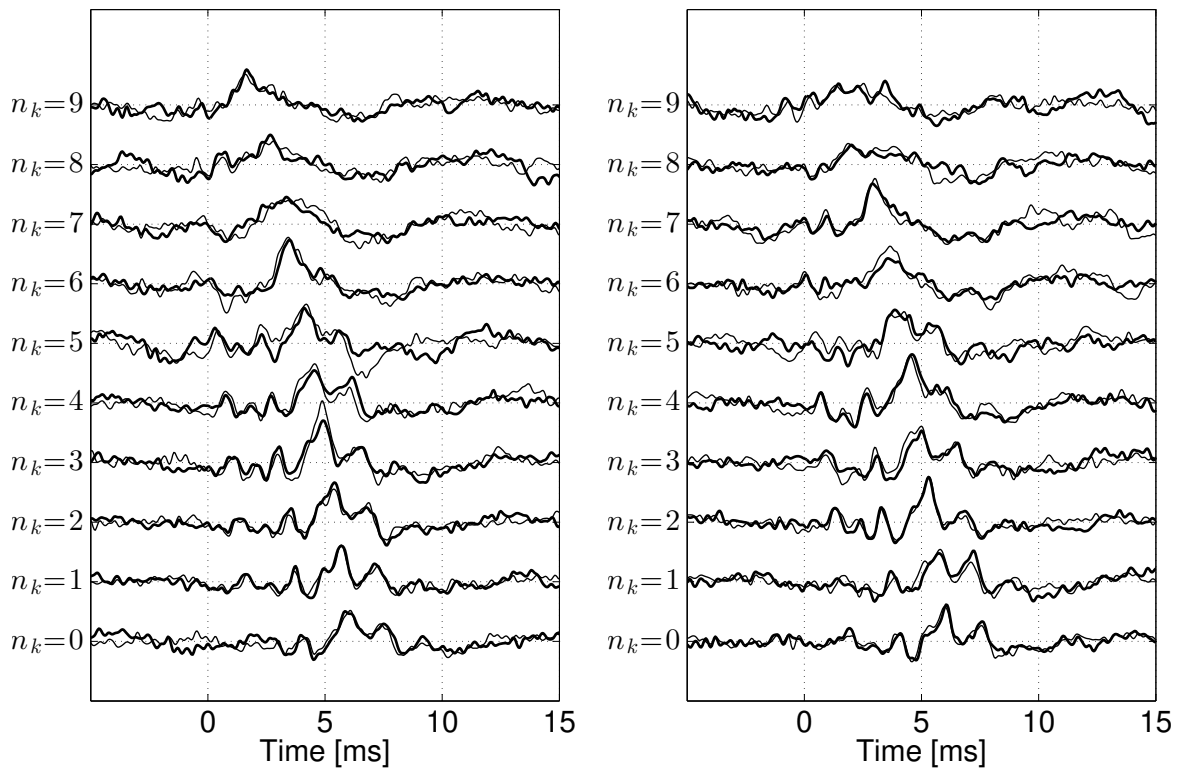


図 B.25: 繰り返し測定によって得られた NH5 の極性 (+) と (-) の信号で誘発された反応

業績一覧

論文

1. 岡本康秀, 神崎晶, 貫野彩子, 中市健志, 森本隆司, 原田耕太, 久保田江里, 小川郁, “老人性難聴における時間分解能測定,” *Audiology Japan*, Vol.57, No.6, pp.694-702, 2014.
2. **Takashi Morimoto**, Toshio Irino, Kota Harada, Takeshi Nakaichi, Yasuhide Okamoto, Ayako Kanno, Sho Kanzaki, Kaoru Ogawa, “Two-point method for measuring the temporal modulation transfer function,” *Ear. Hear.*, Vol. 40, pp. 55-62, 2019.
3. **Takashi Morimoto**, Yoh-ichi Fujisaka, Yasuhide Okamoto, Toshio Irino, “Rising-frequency chirp stimulus to effectively enhance wave-I amplitude of auditory brainstem response,” *Hear. Res.* (Short communication), in press. (Date accepted: January 17, 2019).

国際会議

1. **Takashi Morimoto**, Takeshi Nakaichi, Kouta Harada, Yasuhide Okamoto, Ayako Kanno, Sho Kanzaki, Kaoru Ogawa, “A simplified measurement method of TMTF for hearing impaired listeners,” *Proceedings of the International Symposium on Auditory and Audiological Research*, P.30, No.4, pp.349-356, Hotel Nyborg Stand, Nyborg, Denmark, 28-30 Aug. 2013 (発表日 29 Aug.).
2. **Takashi Morimoto**, Yoh-ichi Fujisaka, Yasuhide Okamoto, Toshio Irino, “Enhancing wave-I of auditory brainstem response by choosing the latency of rising-frequency chirp,” *ARO 41th midwinter meeting 2018*, Abstract PS-33, San Diego, CA, USA, 10-14 Feb. 2018 (発表日 10 Feb.).
3. Shuji Mori, Ryota Aratake, Kazuhito Ito, Yoh-ichi Fujisaka, **Takashi Morimoto**, Shunsuke Tamuram Nobuyuki Hirose, “Searching for a measure of auditory temporal resolution: Preliminary data,” *Fechner Day 2018*, Luneburg, Germany, 21-24 Aug. 2018 (発表日 21 Aug.).

国内発表

1. 森本隆司, 中市健志, 原田耕太, 岡本康秀, 貫野彩子, 神崎晶, 小川 郁, “難聴者のための TMTF 簡易測定法,” 日本音響学会: 春季研究発表会講演論文集, pp.661-662, 2-Q-27, 東京工科大学, 東京, 2013 年 3 月 13 日 15 日 (発表日 3 月 14 日).
2. 森本隆司, 中市健志, 原田耕太, 岡本康秀, 貫野彩子, 神崎晶, 小川 郁, “健聴者における TMTF 簡易測定法の評価,” 日本聴覚医学会, 第 10 回内耳ひずみ研究会, 慶應義塾大学病院, 東京, 2017 年 7 月 5 日.
3. 岡本康秀, 神崎晶, 貫野彩子, 中市健志, 原田耕太, 森本隆司, 小川郁, “老人性難聴における時間分解能測定,” 日本聴覚医学会, 第 10 回内耳ひずみ研究会, 慶應義塾大学病院, 東京, 2017 年 7 月 5 日.
4. 岡本康秀 神崎晶, 中市健志, 森本隆司, 原田耕太, 貫野彩子, 小川郁, “時間分解能 (TMTF : temporal modulation transfer function) が語音聴取に与える影響,” 第 58 回日本聴覚医学会総会・学術講演会, Auditory Japan, Vol.56, No.5, pp.659-660, ホテル・ブエナビスタ, 長野, 2013 年 10 月 24 日 25 日 (発表日 10 月 25 日).
5. 森本隆司, 中市健志, 原田耕太, 神崎晶, 岡本康秀, 貫野彩子, 小川 郁, “難聴者のための TMTF 簡易測定法の評価 健聴者における予備的検討,” 第 58 回日本聴覚医学会総会・学術講演会, Auditory Japan, Vol.56, No.5, pp.661-662, ホテル・ブエナビスタ, 長野, 2013 年 10 月 24 日 25 日 (発表日 10 月 25 日).
6. 森本隆司, 中市健志, 原田耕太, 岡本康秀, 貫野彩子, 神崎晶, 小川 郁, “難聴者のための TMTF 簡易測定法の評価,” 日本音響学会関西支部, 第 16 回関西支部若手研究者交流研究発表会, #16, 産総研関西支部, 大阪, 2013 年 12 月 08 日.
7. 森本隆司, 中市健志, 原田耕太, 岡本康秀, 貫野彩子, 神崎晶, 小川 郁, “老人性難聴者における時間分解能の検討,” 日本音響学会: 春季研究発表会講演論文集, 2-P5-6, pp.603-604, 日本大学, 東京, 3 月 10 日 12 日, (発表日 3 月 11 日)
8. 森本隆司, 中市健志, 原田耕太, 岡本康秀, 神崎晶, 小川郁, 入野俊夫, “時間分解能の低下を模擬した劣化音声の知覚,” 第 11 回日本聴覚医学会内耳ひずみ研究会, 慶應義塾大学病院, 東京, 2014 年 7 月 4 日.

9. 岡本康秀, 神崎晶, 中市健志, 森本隆司, 原田耕太, 貫野彩子, 久保田江里, 小川郁, “ Auditory Neuropathy Spectrum Disorder (ANSO) における時間分解能の側面,” 第 29 回日本聴覚医学会総会・学術講演会, Auditory Japan, Vol.57, No.5, pp.649-650, 海峡メッセ下関, 山口, 2014 年 11 月 27 日 28 日 (発表日 11 月 28 日).
10. 森本隆司, 中市健志, 原田耕太, 岡本康秀, 貫野彩子, 神崎晶, 小川 郁, “ 短時間で測定可能な時間分解能測定法の検討,” 聴覚研究会聴覚研究会資料, H-2015-8, Vol.45, No.1, pp.35-40, 愛媛大学, 愛媛, 2015 年 2 月 13 日 14 日, (発表日 2 月 13 日).
11. 岡本康秀, 神崎晶, 貫野彩子, 中市健志, 藤坂洋一, 森本隆司, 藪下岳, 小川郁 “ Auditory Neuropathy (AN) と健聴者における複合音 ABR (complex ABR : cABR) の相違,” 第 117 回日本耳鼻咽喉科学会通常総会・学術講演会, 名古屋国際会議場, 愛知, 2016 年 5 月 18 日 21 日 (発表日 5 月 21 日).
12. 岡本康秀, 森本隆司, 藪下岳, 藤坂洋一, “ 時間分解能測定の新しい試み -自覚的検査から他覚的検査への可能性-, ” 日本音響学会:聴覚研究会資料, H-2017-49, Vol.47, No.4, pp.251-252, 東京大学, 東京, 2017 年 6 月 16 日 17 日 (発表日 6 月 17 日).

特許

1. 森本隆司, 中市健志, 藤坂洋一, “ 聴覚の時間分解能装置とその方法,” 日本国特許 6052998 号, 登録日 2016 年 12 月 9 日, 特開 2014-168499, 公開日 2014 年 9 月 18 日, 特願 2013-40493, 出願日 2013 年 3 月 1 日.